Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Directive d'homologation DIR2001-02

Directive sur l'homologation des agents antiparasitaires microbiens et de leurs produits

La présente directive donne un aperçu des exigences liées à l'homologation d'agents antiparasitaires microbiens et de leurs produits actuellement proposés pour la lutte antiparasitaire au Canada. Pour l'essentiel, les exigences canadiennes en matière de données ont été harmonisées avec les exigences de l'Environmental Protection Agency de États-Unis. Les agents antiparasitaires microbiens sont des microorganismes naturels ou génétiquement modifiés, et comprennent des bactéries, algues, champignons, protozoaires, virus, mycoplasmes ou rickettsies ainsi que des organismes apparentés.

Pour plusieurs projets de directive, notamment PRO98-01, *Lignes directrices sur l'homologation des agents antiparasitaires microbiens et de leurs produits,* du 30 janvier 1998, et PRO93-05, *Lignes directrices pour les permis de recherche sur les antiparasitaires microbiens,* du 25 novembre 1993, portant sur l'homologation d'agents antiparasitaires microbiens, l'ARLA a invité les intervenants à lui faire part de leurs commentaires. Elle a reçu, pour le projet PRO93-05, environ 65 réponses détaillées émanant de parties intéressées dans les secteurs de la biotechnologie, de l'agro-alimentaire et de la foresterie, et 8 réponses concernant le projet PRO98-01. Le cas échéant, ces commentaires ont été incorporés à la Directive.

(also available in English) **Le 30 mars 2001**

Ce document est publié par la Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6602A
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

Santé Canada Health Canada

Canada

Avant-propos

La présente directive donne un aperçu des exigences liées à l'homologation d'agents antiparasitaires microbiens et de leurs produits actuellement proposés pour la lutte antiparasitaire au Canada. Les agents antiparasitaires microbiens sont des microorganismes naturels ou génétiquement modifiés, et comprennent des bactéries, algues, champignons, protozoaires, virus, mycoplasmes ou rickettsies ainsi que des organismes apparentés.

Cette directive tient compte des progrès accomplis dans plusieurs domaines importants :

- Pour l'essentiel, les exigences canadiennes en matière de données ont été harmonisées avec les exigences de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis. Le Canada accepte toutes les directives américaines relatives à l'exécution des études requises. Les deux pays exigent que des données sur l'efficacité soient produites. Dans le cadre d'activités internationales, où est notamment intervenu le Groupe de travail sur les pesticides de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), un document concernant la *Préparation d'orientations pour les exigences en matière d'homologation de pesticides microbiens,* à paraître en 2001. Ce document propose des orientations et indique les points où existent des divergences entre pays.

- La directive facilitera l'examen, en vue de leur homologation, de produits susceptibles de contribuer à la lutte antiparasitaire par des moyens nouveaux, car les exigences en matière de données sont spécifiquement axées sur ces produits.

- La directive facilitera l'adoption de mesures de lutte antiparasitaire efficaces et durables ainsi que l'introduction de nouvelles techniques; ce sont des éléments fondamentaux du programme global de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) destiné à atténuer les risques pour la santé et pour l'environnement.

Pour plusieurs projets de directive, notamment PRO98-01, *Lignes directrices sur l'homologation des agents antiparasitaires microbiens et de leurs produits*, du 30 janvier 1998, et PRO93-05, *Lignes directrices pour les permis de recherche sur les antiparasitaires microbiens*, du 25 novembre 1993, portant sur l'homologation d'agents antiparasitaires microbiens, l'ARLA a invité les intervenants à lui faire part de leurs commentaires. Elle a reçu, pour le projet PRO93-05, environ 65 réponses détaillées émanant de parties intéressées dans les secteurs de la biotechnologie, de l'agro-alimentaire et de la foresterie, et 8 réponses concernant le projet PRO98-01. Le cas échéant, ces commentaires ont été incorporés à la Directive.

Table des matières

1.0 Introduction 1

2.0 Définitions 2

3.0 Consultations préparatoires à la demande d'homologation portant sur les exigences en matière de données 4

4.0 Organisation et présentation d'une demande d'homologation complète pour les produits antiparasitaires microbiens 5
- a) Vérification de la demande d'homologation 5
- b) Examens préliminaires 5
- c) Éléments d'un dossier complet de renseignements accompagnant une demande d'homologation 6
- 4.1 Mode de présentation des données justificatives 6
- a) Demandes d'exemption concernant la présentation des données exigées 7
- b) Emploi de mêmes études ou renseignements pour plus d'un CODO 7
- c) Emploi de la documentation pour fournir des données exigées 7
- d) Données multiples ou additionnelles 7
- 4.2 Mode de présentation d'une demande d'homologation 8
- a) Enveloppe 8
- b) Relieurs à anneaux 9
- c) Étiquetage des relieurs 10
- d) Table des matières 10
- e) Nombre requis d'exemplaires des données 11
- f) Présentation des données 11

5.0 Données à présenter pour l'homologation d'agents antiparasitaires microbiens et de leurs produits 11
- Partie 0 Index 11
- Partie 1 Étiquette, description du produit, profil(s) d'utilisation prévu(s) et usages homologués internationaux 12
- Partie 1.1 Étiquette 12
- Partie 1.2 Caractéristiques du produit et profils d'emploi prévus 12
- Partie 1.3 Usages homologués internationaux de l'AAM et des PC 13
- Partie 2 Caractérisation et analyse du produit 14
- Partie 2.1 Nom et adresse du demandeur 15
- Partie 2.2 Nom et adresse du fabricant 15
- Partie 2.3 Nom et adresse du fabricant de la formulation 15
- Partie 2.4 Nom commercial 15
- Partie 2.5 Nom scientifique (AAM) 15
- Partie 2.6 Brevet canadien 15
- Partie 2.7 Caractérisation des AAM 15

Partie 2.7.1	Origine, obtention et identification des AAM	15
Partie 2.7.2	Caractéristiques biologiques des AAM	16
Partie 2.7.3	Caractérisation des AAM obtenus par recombinaison de l'acide nucléique	18
Partie 2.7.3.1	Taxonomie et caractérisation de l'hôte et du donneur	19
Partie 2.7.3.2	Création du recombinant	19
Partie 2.7.3.3	Nature et expression du matériel génétique étranger ou modifié	19
Partie 2.7.3.4	Caractérisation phénotypique du microorganisme modifié	20
Partie 2.8	Procédés de fabrication et assurance de la qualité	21
Partie 2.9	Divulgation des constituants	23
Partie 2.9.1	Spécifications du produit	23
Partie 2.9.2	Estimation de l'activité et garantie du produit	23
Partie 2.9.3	Constituants indirects	24
Partie 2.10	Données et méthodes d'analyse	25
Partie 2.10.1	Matière active/AAM	25
Partie 2.10.2	Analyse des contaminants microbiens	26
Partie 2.10.3	Dépistage d'autres constituants indirects	26
Partie 2.11	Stabilité à l'entreposage	26
Partie 2.12	Sommaire des propriétés physiques et chimiques	27
Partie 2.13	Exigences concernant la caractérisation et l'analyse de nouvelles préparations commerciales d'AAM homologués	27
Partie 3	Caractéristiques chimiques à considérer pour l'homologation d'une préparation commerciale ou d'un concentré de fabrication	29
Partie 4	Études de la santé humaine et de la sécurité	29
Partie 4.1	Sommaire	32
Partie 4.2	Infectivité et toxicité	32
Partie 4.2.1	Sommaire	33
Partie 4.2.2	Infectivité et toxicité orales aiguës	33
Partie 4.2.3	Infectivité et toxicité pulmonaires aiguës	33
Partie 4.3	Infectivité aiguë (IV/IP)	33
Partie 4.3.1	Sommaire	33
Partie 4.3.2	Infectivité intraveineuse (bactéries ou virus)	33
Partie 4.3.3	Infectivité intrapéritonéale (champignons ou protozoaires)	33
Partie 4.4	Toxicité cutanée aiguë	34
Partie 4.5	Irritation	34
Partie 4.5.1	Sommaire	34
Partie 4.5.2	Étude de l'irritation cutanée	34
Partie 4.6	Cas d'hypersensibilité	34
Partie 4.7	Culture tissulaire (agents viraux seulement)	35
Partie 4.8	Potentiel génotoxique	36
Partie 5	Évaluation de l'exposition	36
Partie 6	Études sur le métabolisme et la toxicocinétique	36
Partie 7	Études sur les résidus dans les aliments destinés aux humains et ceux destinés aux animaux	36
Partie 8	Devenir dans l'environnement	37

Partie 8.1 Sommaire 40
Partie 8.2 Études au laboratoire 40
Partie 8.2.1 Essais sur des souches pures en culture 40
Partie 8.2.2 Essais en microcosme 41
Partie 8.3 Études en serre 42
Partie 8.4 Études sur le terrain 42
Partie 9 Écotoxicologie 43
Partie 9.1 Sommaire 56
Partie 9.2 Oiseaux 56
Partie 9.2.1 Toxicité par voie orale chez l'oiseau 58
Partie 9.2.2 Toxicité par voie pulmonaire, inhalation ou inoculation chez l'oiseau .. 58
Partie 9.3 Mammifères sauvages 59
Partie 9.4 Poissons 60
Partie 9.4.1 Espèces dulcicoles 60
Partie 9.4.2 Espèces marines/d'estuaire 61
Partie 9.5 Arthropodes 63
Partie 9.5.1 Arthropodes terrestres 63
Partie 9.5.2 Arthropodes aquatiques 63
Partie 9.6 Invertébrés autres que des arthropodes 65
Partie 9.7 Microorganismes 66
Partie 9.8 Plantes 68
Partie 9.8.1 Plantes terrestres 69
Partie 9.8.2 Plantes aquatiques 69
Partie 10 Détermination de la valeur (y compris l'efficacité) 71
Partie 10.1 Sommaire 74
Partie 10.2 Évaluation du rendement 74
Partie 10.2.1 Études au laboratoire ou en salle de culture 74
Partie 10.2.2 Études sur le terrain 76
Partie 10.3 Effets du traitement 78
Partie 10.3.1 Phytotoxicité/phytopathogénicité 79
Partie 10.3.2 Compatibilité avec les pratiques de gestion et de protection des cultures 79
Partie 10.3.2.1 Effets sur le rendement de l'AAM 79
Partie 10.3.2.2 Effets de la PC 79
Partie 10.4 Avantages sur le plan de la production de cultures ou de ressources ... 80
Partie 10.4.1 Profil de la PC 80
Partie 10.4.2 Nature et dimension économique du problème de lutte contre l'organisme nuisible ou la maladie au Canada 81
Partie 10.4.3 Pratiques et moyens en vigueur de protection des récoltes 81
Partie 10.4.4 Contribution aux stratégies et pratiques de lutte antiparasitaire intégrée 82
Partie 11 Ne s'applique pas aux produits antiparasitaires microbiens. 82
Partie 12 Sommaires exhaustifs des données 82
Partie 12.5 Examens réalisés dans d'autres pays 82
Partie 12.7 Sommaires exhaustifs 82

Liste des abréviations 84

Annexe I Codes de données (CODO) pour les produits antiparasitaires microbiens 85

Annexe II Éléments d'une demande complète d'homologation, de modification d'une homologation ou de permis de recherche sur un produit antiparasitaire microbien 90

Annexe III Directives relatives à la création d'un index des données 92

Annexe IV Directives pour la composition d'un modèle d'étiquette 95

Annexe V Nombre requis d'exemplaires à l'appui des demandes d'homologation de produits antiparasitaires microbiens 100

Annexe VI Exigences en matière d'essais de santé humaine et de sécurité 101

Annexe VII Écozones des pesticides microbiens au Canada 102

Annexe VIII Niveaux pour la vérification de l'écotoxicologie et du devenir dans l'environnement 103

Annexe IX Exigences pour la vérification de l'écotoxicologie et du devenir dans l'environnement 104

Annexe X Essais toxicologiques sur des organismes non visés 106

Annexe XI Liste des taxons suggérés en vue du choix d'arthropodes non visés 107

Annexe XII Liste des taxons suggérés en vue de la sélection d'espèces végétales non visées 108

Annexe XIII Liste des publications pertinentes 109

1.0 Introduction

Les agents antiparasitaires microbiens (AAM) et leurs préparations commerciales (PC) relèvent de la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) et de son Règlement, ainsi que de la *Loi sur les aliments et drogues* (LAD) et de son Règlement. Administrée par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA), de Santé Canada, la LPA stipule que tous les produits antiparasitaires, à l'inclusion des AAM et de leurs préparations commerciales (PC), doivent être homologués avant leur importation, leur vente ou leur utilisation au Canada. Le Règlement adopté en vertu de la LPA stipule certaines méthodes et exigences générales en vue de l'homologation.

La LAD régit les produits susceptibles d'être employés comme adultérants dans les aliments, notamment les AAM et les PC. Son Règlement stipule une limite maximale de résidus (LMR) pour les adultérants dans les aliments.

La présente Directive donne un aperçu des exigences scientifiques et techniques en matière de données collectées en vue d'une demande d'homologation d'un produit microbien. Il faut voir cette directive sur l'homologation des AAM et de leurs PC comme un document d'orientation ou d'accompagnement des documents législatifs et du *Guide d'homologation des produits antiparasitaires en vertu de la* Loi sur les produits antiparasitaires *et de son règlement* (Guide d'homologation). Il est conseillé au demandeur de lire attentivement ce document et le Guide d'homologation, et de consulter l'ARLA avant de présenter une demande d'homologation.

Les exigences en matière d'homologation esquissées ici ont été préparées en vue de s'assurer de la sécurité, de la valeur et de l'efficacité des PC. Les AAM regroupent des bactéries, des algues, des champignons, des protozoaires, des virus, des mycoplasmes ou des rickettsies ainsi que des organismes apparentés d'origine naturelle ou génétiquement modifiés. L'ordre de présentation des renseignements respecte celui qui a été adopté pour d'autres produits antiparasitaires, mais le document fait place à des considérations propres aux AAM (on pense à leurs propriétés biologiques, à leur éventail d'hôtes, au pouvoir pathogène potentiel, au pouvoir infectieux et à la capacité de persister, de se multiplier et de se disséminer).

Comme les AAM sont issus de groupes différents de microorganismes, l'ARLA ne peut pas demander la tenue des mêmes études ou la collecte des mêmes données pour tous ces groupes. Au moment de déterminer quels protocoles appliquer et quelles données amasser, le demandeur doit tenir compte des caractéristiques spécifiques au microorganisme à homologuer; il est invité à consulter l'ARLA avant d'entreprendre ses essais. De plus, il est possible de demander des exemptions pour certaines parties des données à présenter, pourvu que la justification scientifique avancée à cet effet soit solidement étayée.

L'ARLA et l'EPA se sont engagées à procéder régulièrement à des examens conjoints et au partage des tâches en ce qui regarde les évaluations de pesticides microbiens. Ces deux agences ont donc établi un processus d'examen conjoint de produits antiparasitaires microbiens dont le profil d'emploi est identique dans les deux pays. La pratique des examens conjoints rendra plus efficace le processus d'homologation, simplifiera l'homologation simultanée de produits au Canada et aux É.-U. et donnera un meilleur accès à de nouveaux moyens de lutte antiparasitaire dans les deux pays. Le partage efficace des tâches passe par une compréhension commune des responsabilités de chacune des deux agences, des procédures communes et des échéanciers. Pour plus de renseignements, le lecteur est prié de consulter le document intitulé *Marche à suivre pour l'examen conjoint des produits microbiens et des écomones* du Groupe de travail technique de l'ALENA sur les pesticides. On peut consulter ce document sur le site Web de l'ARLA, dont l'accès peut passer par le site Web de Santé Canada.

Les lignes directrices relatives aux permis de recherche concernant les AAM sont en cours de révision. Les chercheurs doivent consulter le projet de directive PRO93-05, intitulé *Lignes directrices pour les permis de recherche sur les antiparasitaires microbiens*, au moment de la planification de la recherche, afin de déterminer les exigences d'ordre réglementaire concernant la recherche et la procédure à suivre pour obtenir une approbation réglementaire.

2.0 Définitions

Approche par niveaux : système à plusieurs niveaux fixant les exigences en matière de renseignements à fournir. Cette approche est intégrée à celle adoptée pour les essais environnementaux (voir à la partie 8, *Devenir dans l'environnement* (consulter la section 5, partie 8,de ce document), et la partie 9, *Écotoxicologie* (consulter la section 5, partie 9,de ce document). La présentation initiale de données en vue de l'homologation doit inclure les résultats de tous les essais exigés au niveau I. À noter que les exigences relatives à ceux-ci sont fixées après consultation de l'ARLA. Lorsque les essais initiaux indiquent qu'il n'existe pas de danger important, il n'est généralement pas nécessaire de poursuivre davantage. Dans le cas contraire, cependant, il se peut que le demandeur ait à fournir les renseignements pertinents exigés au niveau II, ainsi qu'aux niveaux subséquents s'il est besoin.

Code de données (CODO) : code numérique attribué pour identifier des exigences spécifiques en matière de données à fournir (études et données scientifiques). Se reporter à l'annexe I, *Codes de données (CODO) pour les produits antiparasitaires microbiens*, pour prendre connaissance de la liste complète des CODO applicables.

Écozone : vaste région écologiquement distincte, très générale et fondée sur une interaction de traits de paysage, de l'eau, du sol, du climat, de la flore, de la faune et de facteurs anthropiques. Les limites séparant les écozones doivent être considérées comme des bandes de transition plutôt que comme des lignes de démarcation bien franches (voir l'annexe VII, *Écozones des pesticides microbiens au Canada*).

Indigène : AAM isolé dans l'écozone ou les écozones où on compte l'utilise ou qui peut s'y trouver.

Intermédiaire de formulation (IF) : préparation microbienne contenant la MAQT à laquelle d'autres constituants ont été ajoutés, comme, p. ex., des agents de conservation, des stabilisateurs ou des diluants, en vue de produire une préparation microbienne pouvant servir à la fabrication d'une PC.

Limite maximale de résidus (LMR) : Concentration maximale de résidus d'un pesticide (mg/kg) légalement admissible sur ou dans les aliments destinés aux humains et ceux destinés aux animaux.

Matière active de qualité technique (MAQT) : substance contenant l'AAM qui est produite commercialement ou à l'échelle pilote d'une manière qui équivaut au procédé commercial prévu, à laquelle aucun constituant n'a été ajouté intentionnellement sauf aux fins de prolifération ou de multiplication de l'AAM, ou de purification selon un procédé typique. On considère que la MAQT est la préparation la plus pure résultant d'un procédé typique; c'est celle qui doit servir à la distribution ou encore à la formulation dans un IF ou une PC.

Matière active ou agent antiparasitaire microbien (AAM) : microorganisme (bactérie, algue, champignon, protozoaire, virus, mycoplasme ou rickettsie ainsi que des organismes apparentés) et tout métabolite connexe auquel les effets antiparasitaires sont attribuables.

Microorganisme génétiquement modifié (MGM) : microorganisme modifié grâce à des techniques de recombinaison in vitro de l'acide nucléique, notamment l'insertion de marqueurs génétiques.

Préparation commerciale (PC) : produit contenant un AAM dont l'étiquette comporte des instructions pour l'utilisation ou pour l'application directes du produit aux fins spécifiées de la lutte antiparasitaire, et qui ne mentionne pas que ce produit peut servir à la fabrication ou à la formulation d'autres produits antiparasitaires. Dans certains cas, une PC peut être identique au produit de fabrication (PF), à la matière active de qualité technique (MAQT) ou à l'intermédiaire de formulation (IF) (voir ci-dessus). Dans d'autres cas, une PC est formulée à partir du PF par addition de produits de formulation comme des stabilisants contre les UV, des adjuvants pour la pulvérisation, des agents de mise en suspension, des porteurs, des produits de capsulation, des agents de mouillage ou des composés antiagglomérants; ces matières sont nécessaires à l'obtention des propriétés nécessaires à l'application efficace d'un produit antiparasitaire. Dans bon nombre de cas, une PC microbienne est fabriquée selon un procédé de formulation intégré; c.-à- d. que le PF utilisé pour l'obtention de la formulation n'est pas un produit homologué distinct.

Résidu : nombre d'organismes microbiens ou de parties identifiables de ceux-ci qui restent sur la cible après le traitement. Ou encore, le cas échéant, quantité mesurable d'un composé chimique ou d'un sous-produit métabolique représentatifs de l'AAM.

3.0 Consultations préparatoires à la demande d'homologation portant sur les exigences en matière de données

La présente directive contient des renseignements sur les données exigées pour toute une gamme d'AAM et de PC. Puisque les données exigées en vue de l'homologation sont fonction de l'identité et des propriétés biologiques de l'AAM, de la nature du produit et du profil d'emploi proposé, le demandeur est invité à consulter l'ARLA pendant la phase de mise au point de son produit, et avant de présenter sa demande d'homologation. Par ces consultations, on cherche surtout à déterminer quelles sont les substances appropriées aux essais, quels protocoles d'étude appliquer et quelles données pourraient être exigées pour l'homologation d'un produit en particulier; on cherche aussi à déterminer le genre de renseignements nécessaires pour faire approuver une exemption concernant la présentation de données. On conseille au demandeur de s'adresser au Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire pour savoir à qui s'adresser en vue des consultations précédant la demande d'homologation.

Avant de consulter l'ARLA, le demandeur doit avoir bien pris connaissance de la présente directive et être en mesure de soumettre des renseignements et des données estimés être conformes aux exigences mentionnées.

Un dossier de renseignements (en 2 exemplaires) doit être remis au moins 45 jours avant la date convenue pour une rencontre. En plus d'une lettre d'accompagnement pour demander une rencontre préparatoire à la demande d'homologation, et d'une liste des questions à discuter, ce dossier doit contenir à tout le moins les renseignements demandés dans la section 5, partie 1, *Étiquette, profil du produit, profil d'emploi proposé, usages homologués internationaux*, et dans la section 5, partie 2.7, *Caractérisation des AAM*, de la présente directive. Le demandeur peut aussi fournir de courts sommaires des renseignements disponibles sur l'efficacité, les procédés de fabrication, les caractéristiques du produit, son innocuité sur le plan de la santé humaine et sur celui de l'environnement, ainsi que la justification scientifique d'exemptions concernant la présentation de données, selon le stade atteint de développement du produit. Le cas échéant, les protocoles de recherche envisagés doivent aussi être présentés.

Dans l'annexe I de cette directive, on trouvera sous forme de tableau une liste des CODO correspondant à toutes les données susceptibles d'être demandées en vue de l'homologation d'un produit microbien. Le demandeur doit photocopier ce tableau et indiquer, dans la colonne de droite, quels renseignements il inclut en vue de la rencontre préparatoire. Lors des consultations pour des produits rendus à un stade plus avancé de développement, on peut aussi se servir de cette colonne pour indiquer quelles études sont disponibles ou pour quelles parties des données des exemptions seront demandées. À la suite de la rencontre préparatoire, l'ARLA préparera un tableau modifié de CODO

stipulant quelles données seront exigées pour le produit précis faisant l'objet de la demande d'homologation et pour son profil d'emploi. Un exemplaire sera remis au demandeur. Un exemplaire de ce tableau doit accompagner la demande d'homologation.

4.0 Organisation et présentation d'une demande d'homologation complète pour les produits antiparasitaires microbiens

La création de l'ARLA et le regroupement de différents organismes responsables de la réglementation des pesticides permettent d'optimiser le fonctionnement du système. C'est le cas, p. ex., de l'examen préliminaire complet des demandes d'homologation qui se fait dès le commencement du processus. Cette démarche accroît l'efficacité du processus d'examen du fait que les demandes d'homologation sont préparées dans l'optique de faciliter l'examen en optimisant la manutention, le suivi, la conservation et le recouvrement des dossiers. En outre, tôt dans le processus, cette démarche permet à l'ARLA d'attirer l'attention du demandeur sur les lacunes que pourrait comporter sa demande. Par le fait-même, on n'admet dans le processus d'examen que les demandes d'homologation complètes et acceptables.

a) Vérification de la demande d'homologation

Dans les sept jours suivant leur réception, les demandes sont vérifiées pour s'assurer que les frais de service, les formules, les étiquettes et les renseignements nécessaires ont été remis conformément aux instructions contenues dans le Guide d'homologation. S'il y a des lacunes, les demandes sont retournées au demandeur, aux frais de celui-ci. Le demandeur dont la demande est vérifiée reçoit un accusé de réception où figure le numéro de la demande. **Celui-ci doit être mentionné dans toute la correspondance traitant de la demande**. Une fois vérifiées, les demandes sont soumises à un examen préliminaire.

b) Examens préliminaires

Toute demande d'homologation d'un nouvel AAM ou d'un nouvel usage important d'une PC homologuée sera vérifiée dans un délai de 45 jours à compter de la date où la Section de l'examen préliminaire la reçoit. Si la Section ne découvre aucune lacune, la demande est acceptée et communiquée aux divisions scientifiques concernées pour son examen formel. Lorsque l'agent responsable observe des lacunes, il les signale brièvement par écrit au demandeur. Celui-ci dispose de 45 jours pour régler tous les problèmes; faute de réponse ou si les corrections apportées sont insuffisantes ou incomplètes, la demande est annulée et les documents sont retournés au demandeur, à ses frais. Le numéro de demande cesse d'être valide. Le demandeur peut présenter le dossier de renseignements à nouveau, mais en faisant une nouvelle demande d'homologation.

c) Éléments d'un dossier complet de renseignements accompagnant une demande d'homologation

L'ARLA ne tiendra compte que des demandes complètes. Une demande comprend ordinairement une lettre d'accompagnement, une formule de demande, les frais de service à verser, la formule des spécifications du produit, diverses lettres d'attestation et d'autorisation, le projet d'étiquette et une liste des études ou des données scientifiques citées et des données scientifiques produites. Les divers éléments sont requis (R) ou requis à titre conditionnel (RC) selon l'objet de la demande. Consulter l'annexe II pour la liste de ces éléments. Le demandeur doit voir à réunir toutes les données exigées (ainsi que les données « conditionnellement requises » pertinentes) dont il est déterminé, au moment de la consultation pour un produit précis, qu'elles sont « requises », en s'appuyant sur les renseignements ou études appropriés, en fournissant les références à des données précédemment présentées ou en présentant des demandes d'exemption. Le demandeur doit aussi fournir un exemplaire du tableau des CODO indiquant quelles données sont requises (se reporter à la section 3, *Consultations préparatoires à la demande d'homologation portant sur les exigences en matière de données,* pour d'autres renseignements).

4.1 Mode de présentation des données justificatives

Les données justificatives qui accompagnent une demande d'homologation doivent être divisées en dix grandes parties (voir ci-après). La numérotation est analogue à celle employée pour les pesticides chimiques traditionnels, ce qui simplifie la gestion des données à l'ARLA. Si certaines parties ne figurent pas dans la directive (parties 3, 6 et 11), c'est que les données correspondantes ne sont pas exigées pour les PC. Chacune des grandes parties se décompose elle-même en sous-parties comme on le voit dans ce document et dans la liste des CODO à l'annexe I.

Partie 0	Index
Partie 1	Étiquette, profil du produit, profil(s) d'utilisation prévu(s) et usages homologués internationaux
Partie 2	Caractérisation et analyse du produit
Partie 4	Études de la santé humaine et de la sécurité
Partie 5	Évaluation de l'exposition
Partie 7	Études sur les résidus dans les aliments destinés aux humains et ceux destinés aux animaux
Partie 8	Devenir dans l'environnement
Partie 9	Écotoxicologie
Partie 10	Détermination de la valeur
Partie 12	Sommaires exhaustifs des données

a) Demandes d'exemption concernant la présentation des données exigées

Lorsque les données exigées ne sont pas présentées, le demandeur doit adresser une demande d'exemption relative à leur production ou à leur présentation. Ces demandes doivent figurer dans l'index et doivent être fondées sur des données ou sur une justification scientifique qui sont substituées aux études ou aux données exigées. Le champ réservé aux « commentaires », dans l'index, doit servir à indiquer la nature de l'information, p. ex., demande d'exemption ou étude de remplacement. La demande d'exemption et sa justification ou les données de remplacement doivent être présentées dans des relieurs à anneaux et être inscrites sous le CODO approprié.

b) Emploi de mêmes études ou renseignements pour plus d'un CODO

Si de mêmes données servent pour plus d'un CODO, il suffit de les inscrire sous un seul CODO et d'y faire référence sous les autres CODO. Cependant, lorsqu'elles servent à répondre aux exigences correspondant à des CODO dans plus d'une partie, elles doivent être inscrites en entier dans chacune des parties. C'est-à-dire qu'il n'est pas permis de les référencer d'une partie à une autre du fait que les demandes sont séparées en plusieurs parties destinées à des divisions différentes.

c) Emploi de la documentation pour fournir des données exigées

Le demandeur doit fournir à l'ARLA des photocopies lisibles des documents et des imprimés d'ordinateur cités. Chacun des rapports doit être fourni sous le CODO approprié et être indexé conformément à l'annexe III, *Directives relatives à la création d'un index des données.* Le champ réservé aux commentaires, dans l'index, doit être rempli et indiquer qu'il s'agit d'études « publiées ».

Lorsqu'un dossier de renseignements contient plus de dix références publiées, réunies au terme d'un dépouillement extensif de la documentation, l'ARLA accepte que le demandeur dresse un sommaire de ces articles dans un rapport donnant les paramètres de la recherche et qui emploie un système traditionnel de référence à chacun des articles; le demandeur cite alors le sommaire dans l'index comme s'il s'agissait d'un seul document, en l'attribuant au bon CODO.

d) Données multiples ou additionnelles

Lorsque au moins deux études sont présentées au regard d'un CODO donné, toutes les données doivent être présentées dans la section réservée à ce CODO et être séparées les unes des autres par un feuillet intercalaire à onglet. Se reporter à la section 4.2 pour des instructions sur l'étiquetage des onglets. Les procédures opérationnelles normalisées ou d'autres renseignements (à l'exclusion des examens étrangers) se rapportant à un CODO donné, doivent figurer dans la

section concernant ce CODO et être séparés par des pages intercalaires. Le champ de l'index réservé aux « commentaires » doit servir à indiquer la nature des renseignements, p. ex., « étude publiée ».

Lorsqu'une étude à présenter ne correspond à aucun CODO précis, le demandeur l'inscrit sous le CODO *Autres études/données,* dans la partie appropriée. Par exemple, une procédure opérationnelle normalisée à faire paraître dans la partie 4, *Études de la santé humaine et de la sécurité*, serait inscrite sous le CODO 4.9, *Autres études/données*.

Les **examens étrangers** doivent être inscrits sous le CODO 12.5 comme indiqué à l'annexe I, *Codes de données(CODO) pour les produits antiparasitaires microbiens*. Ils doivent être inclus à la fin du dernier relieur à anneaux de la partie des données correspondantes. Par exemple, un examen étranger de données portant sur la toxicologie qui vont dans la partie 4, serait codé sous le CODO 12.5.4, mais serait placé à la fin du dernier relieur à anneaux de la partie 4, *Études de la santé humaine et de la sécurité* (voir à la section 5, partie 12.5 de ce document).

4.2 Mode de présentation d'une demande d'homologation

Les éléments d'une demande doivent être organisés de la façon suivante. Il faut présenter des dossiers distincts pour chacun des produits à examiner, c.-à-d. pour chacun des MAQT, PF, IF ou PC. Chaque dossier doit comprendre une lettre d'accompagnement, une formule de demande, une formule des spécifications du produit, une formule pour les frais de service, le paiement des frais de service, la documentation justificative, l'étiquette et l'index. Les données pertinentes doivent accompagner chacune des demandes et, sauf lorsque le PF ou que la MAQT est identique à la PC, un seul ensemble de données pertinentes peut être présenté avec des demandes apparentées. Les éléments de la demande doivent être soit remis dans une enveloppe, soit compilés dans des relieurs à anneaux et placés dans des boîtes comme il est décrit ci-après :

a) Enveloppe

Les éléments suivants, autres que des données, doivent être remis dans une enveloppe :

i) lettre d'accompagnement, formules exigées, frais de service et documentation justificative. (Lorsque la formule des spécifications du produit est exigée, il faut aussi fournir 5 photocopies);
ii) deux exemplaires de l'étiquette (des imprimés);
iii) un exemplaire de l'index et de l'étiquette sur support électronique (disquette). Se reporter aux annexes III et IV;
iv) un exemplaire de la fiche signalétique (FS) du produit à examiner et de chaque constituant.

b) Relieurs à anneaux

Les données et les autres renseignements présentés en rapport avec des CODO, c.-à-d. les demandes d'exemption, les examens étrangers, les listes de vérification servant à l'examen préliminaire des études, etc. doivent être réunis comme suit dans des relieurs à trois anneaux (format 8½ x 11 et de l'épaisseur appropriée jusqu'à un maximum de 3 pouces) :

Les renseignements suivants doivent figurer dans le relieur qui contient le sommaire selon l'ordre donné.

NOTA : ne pas confondre ce relieur avec celui des sommaires exhaustifs de données. Ces derniers doivent être présentés dans un relieur distinct portant le titre « Sommaires exhaustifs ». Se reporter aux exigences relatives aux données pour la partie 12, *Sommaires exhaustifs des données* (voir à la section 5, partie 12.7 de ce document).

i) exemplaire de la lettre d'accompagnement;
ii) partie 0, index (sur support papier);
iii) partie 1, étiquette (sur support papier), profil du produit, usages homologués internationaux (parties 1.1, 1.2 et 1.3);
iv) sommaires des parties 4, 8, 9 et 10 (parties 4.1, 8.1, 9.1 et 10.1). Ces sommaires doivent aussi être inclus dans la partie des données qui leur correspond, sous le CODO approprié;
v) fiches signalétiques du produit et de chacun des produits de formulation;
vi) tableau des CODO : Suite à la consultation préparatoire à la demande d'homologation, le demandeur doit recevoir copie des données à fournir pour l'homologation, sous forme de tableau, qui est une version adaptée du tableau de CODO (annexe I). Ce tableau modifié doit être joint à la demande d'homologation.

Les autres données, c.-à-d. celles concernant les parties 2 à 10, doivent être regroupées dans des relieurs de manière à ce que des parties différentes ne soient pas présentées dans un même relieur. Si nécessaire, les données appartenant à une partie peuvent être regroupées en volumes, c.-à-d. que les données de parties spécifiques comme la toxicologie peuvent occuper plusieurs volumes. Tous les relieurs doivent être identifiés de façon claire sur le devant et sur la tranche, conformément aux indications données ci-après. Il faut utiliser des pages intercalaires à onglet latéral indiquant le numéro de CODO afin de séparer les données ou les CODO. Lorsque plus d'une étude sont présentées sous un même CODO, l'onglet doit aussi porter un numéro de référence figurant à la table des matières pour indiquer la place d'une étude donnée dans le relieur. Par exemple, on écrirait CODO 4.2.2-1, le dernier 1 servant à indiquer qu'il s'agit de la

première étude présentée sous le CODO 4.2.2. Ce système de référence ne doit être utilisé qu'avec les relieurs contenant des données, pas dans l'index.

Les données individuelles ou les CODO et les documents joints doivent être paginés de façon logique et les numéros des pages doivent commencer à 1 et se suivre dans l'ordre. Tous les renseignements et données présentés doivent être lisibles.

c) Étiquetage des relieurs

Les renseignements suivants doivent figurer sur le devant et sur la tranche de chacun des relieurs :

i) nom du demandeur;
ii) nom du produit;
iii) nom scientifique de l'AAM;
iv) numéro et titre de la partie;
v) numéro du volume (du nombre total) allant dans une partie donnée;
vi) CODO figurant dans ce volume;
vii) date de présentation.

Voici des exemples :

Produits biologiques XYZ inc.
ANTIPARASITAIRE AP fluidifiable
pour applications forestières
Matière active : *Bacillus thuringiensis* var. kurstaki, souche RL 99
Partie 2, Caractérisation et analyse du produit
volume 1 de 2
CODO 2.1-2.7
19 mai 1996

Produits biologiques XYZ inc.
ANTIPARASITAIRE AP fluidifiable
pour applications forestières
Matière active : *Bacillus thuringiensis* var. kurstaki, souche RL 99
Partie 2, Caractérisation et analyse du produit
volume 2 de 2
CODO 2.8-2.12
19 mai 1996

d) Table des matières

Au commencement de chaque relieur, insérer une courte table des matières décrivant le contenu du relieur. Elle doit indiquer le CODO (qui sert également de numéro d'onglet facilitant le repérage d'une étude ou de renseignements à l'intérieur du relieur), le titre du CODO et la référence à l'étude (auteur, année, titre).

Exemple d'entrée unique :

4.3.5	Cutanée à court terme	Hartley, M. et Murray, W. (1994) S-1234 (Technical Grade) twenty-one day dermal study in rabbit.

e) Nombre requis d'exemplaires des données

Se reporter à l'annexe V pour savoir combien d'exemplaires sont demandés pour chaque partie contenant des données et combien pour d'autres renseignements justificatifs de la demande.

f) Présentation des données

Il faut faire parvenir directement les demandes complètes d'homologation, incluant les formules, les frais de service, les données ainsi que la documentation et les renseignements justificatifs, à l'adresse suivante :

Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605E1
2720, promenade Riverside
Ottawa (ON) K1A 0K9

Lorsque des données sont transmises par boîtes, celles-ci ne doivent pas peser plus de 15 kg (30 lb). **Nota : Tous les éléments exigés pour une demande d'homologation doivent être présentés en bloc. L'ARLA n'acceptera pas le dépôt d'une partie seulement des éléments dans un premier temps, avec une indication que le reste suivra.**

5.0 Données à présenter pour l'homologation d'agents antiparasitaires microbiens et de leurs produits

Le demandeur doit normalement présenter des dossiers distincts de données pour chacun des produits à homologuer, c.-à-d. pour la MAQT ou le PF et pour chacune des PC. Cependant, il est possible de présenter un seul dossier de données pour les PC obtenues au moyen d'un procédé intégré de formulation lorsque le PF ou que la MAQT sont identiques à la PC.

Partie 0 Index

Le demandeur doit présenter l'index sous forme électronique et sur papier, et fournir le nombre exigé d'exemplaires imprimés. Il faut indexer correctement toutes les études et données scientifiques présentées. Le demandeur doit aussi indexer les examens étrangers, les protocoles d'étude, les sommaires exhaustifs et les demandes d'exemption accompagnant des données ou s'y substituant, ainsi que leur justification scientifique, ou des données de remplacement. Il doit aussi les identifier dans le champ réservé aux commentaires. En outre, il doit fournir des références complètes dans l'index lorsque des données antérieurement présentées sont utilisées une nouvelle fois pour étayer une nouvelle demande d'homologation et il doit indiquer, dans le champ réservé aux

commentaires, quand les données avaient été présentées et pour quelle demande. Il doit aussi fournir les numéros de la demande et de l'homologation.

Chaque demande, c.-à-d. celle pour la MAQT, pour le PF et pour chaque PC, doit avoir son propre index, sauf si le produit est fabriqué au moyen d'un procédé intégré de formulation. Se reporter à l'annexe III pour les instructions sur la façon de préparer les index sous forme électronique et sur papier.

Partie 1 Étiquette, description du produit, profil(s) d'utilisation prévu(s) et usages homologués internationaux

Partie 1.1 Étiquette

On trouvera les instructions et les exigences relatives à la conception des étiquettes de produits antiparasitaires dans le Guide d'homologation des produits antiparasitaires et à l'annexe IV, *Directives pour la composition d'un modèle d'étiquette*. Ce ne sont pas tous les détails mentionnés dans le *Règlement sur les produits antiparasitaires*, et devant figurer sur l'étiquette, qui s'appliquent toujours aux produits microbiens. Les intéressés sont priés de s'adresser à la Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information de l'ARLA pour obtenir des éclaircissements.

En général, les énoncés des mises en garde concernant la santé humaine et l'environnement doivent être le reflet des résultats des essais d'évaluation des risques. Les recommandations figurant sur l'étiquette relatives aux doses, au calendrier d'application, au matériel et aux méthodes d'application, ainsi qu'aux températures d'entreposage et à la durée de vie doivent être appuyées par des données sur l'efficacité et la stabilité valides. La garantie du produit doit être exprimée en unités appropriées, comme on l'indique dans ce document, section 5, partie 2.9, *Divulgation des constituants*.

On s'attend à ce que les produits microbiens puissent constituer un élément important des stratégies de lutte antiparasitaire intégrée (LAI) et de gestion intégrée de la résistance (GIR). Les recommandations concernant l'utilisation du produit pour la LAI et la GIR peuvent figurer sur les étiquettes, pourvu que l'on fournisse des données valides pour étayer les déclarations. (Se reporter à la section 5, partie 10, *Détermination de la valeur*)

Partie 1.2 Caractéristiques du produit et profils d'emploi prévus

L'intéressé doit fournir une brève description de l'AAM ou de la PC ainsi qu'un résumé des profils d'emploi prévus, notamment :

i) une désignation taxonomique;
ii) une courte description de l'AAM : caractéristiques biologiques et antiparasitaires pertinentes comme l'origine de l'AAM, l'éventail des hôtes, le mode d'action, le pouvoir pathogène ou génotoxique potentiel, etc.;

iii) la gamme de concentrations (c.-à-d. les concentrations minimale et maximale) de l'AAM dans la MAQT et les PC, exprimées dans les unités appropriées;
iv) le type de produit (p. ex., bioinsecticide, fongicide biologique, etc.);

v) la catégorie de produit (p. ex., à usage restreint, domestique, etc.);
vi) le type de formulation (p. ex., suspension aqueuse, granulés, etc.); comprenant un renvoi aux diluants, mouillants, adhésifs recommandés, selon le cas;
vii) les organismes nuisibles ou pathogènes que le produit permet de réprimer ou de supprimer, etc.;
viii) les lieux d'application prévus (p. ex., forêts, serres, zones résidentielles, systèmes aquatiques, etc.);
ix) les cultures traitées, le cas échéant;
x) les doses proposées, notamment la dose et le volume de la formulation ;
xi) la fréquence et le calendrier d'application devraient être présentés en fonction de la phénologie de l'hôte de l'organisme nuisible, des considérations en matière de LAI et de GIR, des utilisations dans les aliments destinés aux humains et ceux destinés aux animaux, et du moment de la récolte;
xii) les méthodes et l'équipement d'application (description des méthodes d'application spécialisées ou uniques ou de l'équipement);
xiii) la possibilité d'exposition professionnelle et occasionnelle, avec mention des mesures de protection, le cas échéant;
xiv) la possibilité d'exposition d'organismes vulnérables non ciblés ayant une valeur écologique ou économique ou d'écosystèmes particuliers (p. ex., aquatiques, marins, etc.), avec mention des mesures d'atténuation des risques, selon le cas.

Partie 1.3 Usages homologués internationaux de l'AAM et des PC

Les usages homologués internationaux de l'AAM (dont l'homologation est demandée par le demandeur) et des PC connexes doivent être signalés, notamment :

i) les pays où l'AAM a été homologué;
ii) les dates d'homologation (ou état de l'examen);
iii) une indication à l'effet que des examens réglementaires par l'EPA des États-Unis, les pays de l'Union européenne (UE) ou de l'OCDE existent ou sont présentés (il faut marquer ces examens comme Partie 12, *Sommaires exhaustifs des données*, et les ajouter à la fin de la partie appropriée; voir à la section 4.1, *Mode de présentation des données justificatives)*;
iv) les profils d'emploi homologués
v) les noms commerciaux (s'ils diffèrent de ceux figurant dans la demande canadienne).

Partie 2 Caractérisation et analyse du produit

a) Introduction

La présente partie explique la nature et l'importance des renseignements et des données nécessaires pour caractériser correctement l'AAM et montrer qu'il est possible de fabriquer un produit sûr, stable et biologiquement actif de façon soutenue. Les renseignements fournis doivent être clairs, précis et suffisamment détaillés pour que l'évaluateur puisse vérifier les caractéristiques de l'AAM et la qualité de la PC mise en marché. L'importance des renseignements relatifs à la caractérisation, à la fabrication et à l'assurance de la qualité requis dans la présente partie peut varier selon la nature de l'AAM, les méthodes de production et le type de produit. Il est vivement recommandé au demandeur de communiquer au tout début du processus avec les agents responsables de la réglementation pour déterminer quelles sont les exigences s'appliquant spécifiquement à son cas.

Il convient de rappeler que les exigences en matière de données applicables à la partie 4, *Études de la santé humaine et de la sécurité*, la partie 5, *Évaluation de l'exposition*, la partie 7, *Études sur les résidus dans les aliments destinés aux humains et ceux destinés aux animaux*, la partie 8, *Devenir dans l'environnement*, et la partie 9, *Écotoxicologie*, sont fondées sur la condition préalable selon laquelle l'AAM dont l'homologation est proposée, est bien caractérisé et que suffisamment de données ont été fournies dans la partie 2 pour soutenir la caractérisation. Le rapport détaillé sur la caractérisation de l'AAM influera donc énormément sur la nature et l'importance des données requises pour procéder à l'estimation des risques qu'il peut présenter pour la santé humaine et l'environnement, surtout lorsque le demandeur réclame une exemption à certaines exigences.

On s'attend à ce que l'information pertinente ayant trait à la caractérisation et à la quantification de l'AAM ainsi qu'à l'analyse du produit aura été circonscrite avant l'exécution de nouvelles études sur la sécurité.

Dans tous les cas, l'information et les données présentées doivent prouver de façon raisonnable que le produit microbien vendu est identique à celui qui est caractérisé à la partie 2, et dont on a évalué la sécurité.

b) Renseignements exigés

Partie 2.1 Nom et adresse du demandeur

Partie 2.2 Nom et adresse du fabricant

Partie 2.3 Nom et adresse du fabricant de la formulation (s'il est différent de celui qui précède

Partie 2.4 Nom commercial

Partie 2.5 Nom scientifique (AAM)

Partie 2.6 Brevet canadien : numéro, date de délivrance et date d'expiration, s'il y a lieu

Partie 2.7 Caractérisation des AAM

Les données exigées à la section 5, partie 2.7.1, *Origine, obtention et identification des AAM*, et à la section 5, partie 2.7.2, *Caractéristiques biologiques des AAM*, s'appliquent à tous les AAM. À la section 5, partie 2.7.3, *Caractérisation des AAM obtenus par recombinaison de l'acide nucléique*, on mentionne d'autres exigences relatives à la caractérisation des AAM obtenus par recombinaison de l'acide nucléique.

Tous les renseignements fournis doivent être justifiés par des données utiles ou des ouvrages scientifiques dont on donnera la référence bibliographique. Lorsqu'on fait référence à des ouvrages scientifiques, on doit fournir des exemplaires de l'article. Lorsque les données relatives à la caractérisation sont tirées en grande partie de publications scientifiques, il convient de bien décrire la parenté entre la souche qu'on désire homologuer et celles auxquelles on fait référence. Les données complémentaires qui illustrent les liens entre les deux souches sont acceptables.

La date où les travaux de caractérisation ont débuté et la durée de ces derniers doivent être indiquées. Les renseignements sur les caractères phénotypiques et génotypiques pertinents devraient se rapporter à l'AAM tel qu'on le retrouve dans la PC.

Partie 2.7.1 Origine, obtention et identification des AAM

L'identification précise de l'AAM est un élément essentiel de l'évaluation de la sécurité. Il conviendrait de fournir l'information suivante sur l'origine, l'obtention et l'identification du microorganisme.

i) Désignation taxonomique jusqu'à l'espèce ou une autre unité taxonomique montrant la parenté ou permettant de distinguer l'AAM d'autres microorganismes apparentés et décrivant sa relation avec des pathogènes connus. Cette désignation devrait reposer sur les normes internationales en vigueur et être accompagnée de données techniques justificatives (notamment les méthodes d'essai, les justifications, les critères d'identification, les résultats des essais). Puisque la précision de la désignation taxonomique varie avec le type de microorganisme, les méthodes utilisées pour identifier et classer les microorganismes doivent être fondées sur les meilleures techniques et méthodes connues pour le groupe précis de microorganismes dont il est question.

ii) L'origine de tous les autres noms associés au microorganisme (équivalents, synonymes, noms désuets).

iii) Numéro de souche, numéro d'entrée à une banque de cultures, codes de l'entreprise, s'il y a lieu.

iv) Origine de la souche (p. Ex. , Isolat environnemental, isolat clinique, isolat alimentaire, banque de cultures), description de la technique d'isolement, y compris l'origine géographique exacte de l'isolat des AAM, et historique de la souche pendant son établissement.

v) Techniques de conservation et de maintien de la souche durant la mise au point du produit.

vi) Si l'AAM a été obtenu par les méthodes classiques de mutagénèse ou de transfert naturel de gènes homologues (p. ex., par conjugaison ou transduction), il conviendrait de fournir les renseignements suivants :

- données taxonomiques de base sur les parents utilisés pour obtenir l'AAM (description semblable à celle demandée en *i*) ci-devant);
- description complète des méthodes utilisées pour obtenir l'AAM
- description des nouveaux traits ou caractéristiques acquis et exprimés;
- comparaison du phénotype et du génotype avec ceux des parents et des donneurs de type sauvage, selon le cas;
- précisions sur le taux de mutation ou la fréquence de transfert des gènes;
- stabilité génétique (p. ex., tendance à la réversion, taux de perte des plasmides) de l'entité chromosomique modifiée ou extrachromosomique.

Partie 2.7.2 Caractéristiques biologiques des AAM

Pour faciliter l'évaluation d'un AAM, on fournira aussi précisément que possible d'autres renseignements concernant les propriétés biologiques de l'AAM. Pour certains microorganismes, on peut déjà retrouver une grande partie de cette information dans les publications scientifiques. Lorsque c'est le cas, une bibliographie détaillée serait suffisante. L'acceptabilité des données publiées dépendra de la précision de la description de la parenté entre l'AAM dont l'homologation est proposée et le(s) microorganisme(s) mentionné(s) dans les documents accessibles. Il faut consulter les agents responsables de la réglementation afin d'établir si les informations publiées doivent être accompagnées des résultats d'essais sur l'AAM en question.

Il conviendrait de fournir les informations suivantes sur les caractéristiques biologiques de l'AAM :

i) Présence du microorganisme dans la nature, y compris son aire de distribution, ses hôtes préférés ou obligatoires, les habitats, les niches écologiques et sa fréquence naturelle dans l'environnement;

ii) Organismes visés : pouvoir pathogène, type d'antagonisme face aux hôtes visés, dose infectieuse ou toxique, transmissibilité et renseignements sur le mode d'action si possible;

iii) Gamme des hôtes de l'organisme nuisible visé (indiquer les effets possibles sur les espèces qui leur sont le plus étroitement apparentées);

iv) Description du cycle vital de l'agent, notamment les différentes formes qu'il peut prendre, toute variation importante des propriétés antiparasitaires, pathogènes ou toxicogènes des diverses formes, le cas échéant;

v) Description de tout plasmide ou de tout autre élément extrachromosomique du génome participant à l'activité antiparasitaire, pathogène, toxique, etc.;

vi) Propriétés physiologiques pertinentes, notamment des caractéristiques de croissance, p. ex., température minimale, maximale et optimale de croissance, potentiel d'oxydation-réduction (E_h), pH, dépendance à l'égard de certains nutriments, sensibilité ou tolérance aux agents antimicrobiens utilisés chez les humains ou les animaux, sensibilité aux facteurs du milieu comme l'ensoleillement et le dessèchement;

vii) Description de toute particularité inhabituelle du microorganisme en ce qui concerne sa morphologie, sa physiologie, sa biochimie, son action antiparasitaire ou sa résistance (si elles diffèrent de celles données dans la description classique de l'espèce ou du microorganisme);

viii) Antécédents de l'utilisation de l'AAM et des souches ou espèces étroitement apparentées;

ix) Parenté avec des organismes pathogènes connus des plantes, des vertébrés, des invertébrés ou d'autres organismes;

x) Analyse détaillée de l'historique et des degrés de parenté de l'AAM avec tout dermatophyte connu de l'être humain, cela afin de préparer une demande d'exemption concernant des essais d'infectivité cutanée qui pourraient être exigés en vertu de la partie 4.2, *Infectivité et toxicité*;

xi) Preuve qu'il n'y a pas production de toxines ayant une action sur des mammifères ou preuve qu'elles n'existent pas dans les préparations commerciales, si l'AAM est étroitement apparenté à un organisme pathogène toxicogène de l'humain. Expliquer en détail les méthodes et les techniques utilisées pour déterminer la présence ou l'absence de toxines;

xii) Pour les actinomycètes et les champignons, données sur la caractérisation, notamment une analyse des possibilités d'une production de génotoxines, fondée sur la parenté existant entre l'AAM et les genres et espèces d'organismes connus pour la production de génotoxines. Lorsque des génotoxines sont produites par des champignons ou des actinomycètes apparentés, il faut utiliser des techniques sensibles d'analyse appropriées au métabolite en question, dans le cadre de la

caractérisation de l'AAM, afin d'évaluer les possibilités de la production de telles génotoxines par l'AAM;

xiii) Renseignements relatifs aux effets nocifs signalés, associés à l'exposition de personnes à l'AAM. La recherche sur les effets nocifs doit s'appuyer sur un dépouillement soigné des articles scientifiques parus. Le rapport doit comprendre la description exhaustive des bases de données étudiées, des mots clés et des autres critères utiles qui ont permis l'exécution de la recherche.

Partie 2.7.3 Caractérisation des AAM obtenus par recombinaison de l'acide nucléique

Cette partie présente des exigences supplémentaires relatives à la caractérisation des microorganismes génétiquement modifiés, c.-à-d. les AAM obtenus par recombinaison de l'acide nucléique. Une caractérisation détaillée au niveau moléculaire et la comparaison des caractères phénotypiques pertinents avec ceux de l'hôte et du donneur non modifiés sont importantes pour la détermination des risques potentiels associés à tout organisme modifié.

Il est recommandé de prendre en considération les points suivants au moment de concevoir et de mettre au point des microorganismes obtenus par recombinaison génétique et destinés à être utilisés dans des pesticides commerciaux.

i) Il faut éviter de recourir à la résistance aux antibiotiques ou à d'autres marqueurs d'importance clinique ou vétérinaire. Leur utilisation peut être acceptable après étude de chaque cas.

ii) Le matériel génétique inséré ou modifié ne doit pas être situé sur un élément génétique mobilisable, surtout si ce dernier est lié à un large éventail d'hôtes.

iii) Les microorganismes hôtes doivent être bien caractérisés et ne doivent pas être étroitement apparentés à un microorganisme reconnu comme un pathogène important.

iv) Le matériel génétique inséré ou modifié doit, dans la mesure du possible, se limiter à celui requis pour l'usage prévu.

v) On doit mettre au point des techniques qui permettent la sélection de l'AAM recombinant dans une population du même microorganisme non modifié et de microorganismes apparentés, en fonction de l'AAM en question.

Il convient d'examiner les aspects suivants qui se rapportent à la caractérisation de la manipulation génétique. Les données et l'information fournies doivent être suffisamment détaillées sur le plan technique pour permettre la confirmation absolue de la nature et de l'expression du produit génétique.

Partie 2.7.3.1 Taxonomie et caractérisation de l'hôte et du donneur

On doit confirmer la désignation taxonomique des microorganismes qui servent d'hôte et de donneur conformément aux indications de la section 5, partie 2.7.1, *Origine, obtention et identification des AAM*. Des renseignements équivalents à ceux mentionnés dans la section 5, partie 2.7.2, *Caractéristiques biologiques de l'AAM*, doivent être présentés pour la caractérisation du microorganisme hôte non modifié.

Pour le donneur, la caractérisation doit se rapporter, le cas échéant, à l'information génétique qui a été transférée.

Pour les microorganismes bien caractérisés ou couramment utilisés, la désignation taxonomique des organismes hôte et donneur devrait suffire. On recommande de communiquer avec les agents responsables de la réglementation afin de déterminer l'importance des renseignements exigés.

Partie 2.7.3.2 Création du recombinant

Il est essentiel de fournir une description précise de toutes les méthodes et manipulations qui ont servi à la création du recombinant. Lorsqu'il y a lieu, ce sont notamment :

i) une description détaillée des manipulations ou des modifications apportées au matériel génétique étranger, au matériel génétique du vecteur et au matériel génétique de l'hôte;
ii) une description et une caractérisation des vecteurs utilisés;
iii) la méthode et le(s) site(s) d'insertion, de délétion, de mutation ou de restructuration du matériel génétique;
iv) des précisions sur la manipulation du matériel cellulaire.

Pour faciliter l'examen, il est recommandé d'inclure un schéma du processus où sont détaillés les noms des donneurs, des hôtes, de l'ADN vecteur, etc. ainsi que les étapes conduisant au produit final.

Partie 2.7.3.3 Nature et expression du matériel génétique étranger ou modifié

Les données énumérées ci-dessous peuvent être exigées, selon la nature du matériel génétique étranger ou modifié et selon que les modifications prévues sont susceptibles d'augmenter considérablement les risques pour la santé humaine et la sécurité ou l'environnement. Le demandeur doit consulter les agents responsables de la réglementation concernant le degré de caractérisation requis pour l'AAM visé.

L'origine, l'identité et l'utilité du matériel génétique étranger doivent être bien établies. Selon la nature de la modification génétique, il peut être nécessaire de fournir des cartes de restriction et des données sur la séquence des constituants du matériel génétique modifié ou étranger et des zones contiguës (du recombinant). S'il y a lieu, les données sur

le séquençage doivent comprendre une analyse de la structure des informations génétiques, dont les zones de régulation et leurs particularités (p. ex., séquences consensus, promoteurs, terminateurs de transcription), les cadres de lecture ouverts potentiels, les propriétés structurales inhabituelles, etc. Lorsque la modification comprend des délétions, des restructurations ou une mutagénèse dirigée in vitro, il est essentiel d'indiquer la séquence de gènes de la région avant et après modification. S'il y a lieu, on précisera l'emplacement, l'orientation et le numéro de la copie du matériel génétique étranger ou modifié.

Il est recommandé que la description textuelle ci-dessus soit accompagnée d'un schéma indiquant les principaux éléments du recombinant final.

On doit fournir des précisions sur l'expression phénotypique du matériel génétique étranger ou modifié. Les déclarations à cet égard (ou relatives à l'absence d'expression des gènes) doivent être correctement étayées par les meilleures techniques existantes. Il faut également établir les possibilités d'expression du matériel génétique résiduel du donneur, du vecteur ou des segments contigus du génome de l'hôte (sans lien direct avec l'effet voulu).

Lorsque les manipulations génétiques ont pour but de modifier la régulation de gènes naturels, il convient de comparer les caractéristiques et le degré d'expression des gènes à ceux des gènes du parent non modifié.

Les manipulations génétiques qui comprennent l'insertion d'un gène dans le nouveau génome ou qui modifient sensiblement un gène naturel pourraient nécessiter la présentation de données sur la séquence des acides aminés de la région N-terminale des produits protéiques, à tout le moins, surtout s'il faut justifier clairement la modification et ses conséquences génétiques. On doit bien caractériser les produits protéiques du matériel génétique original et du matériel modifié, en comparaison des propriétés biochimiques habituelles des protéines. Il convient aussi de donner des précisions sur l'expression de la protéine chez le microorganisme original et le nouvel hôte.

Enfin, on doit indiquer les renseignements concernant les modifications génétiques qui ont pour but d'inactiver, d'affaiblir ou d'invalider le matériel génétique d'une souche.

Partie 2.7.3.4 Caractérisation phénotypique du microorganisme modifié

Le phénotype du microorganisme modifié doit être indiqué. On doit notamment le comparer au phénotype du microorganisme ordinaire ou non modifié selon le cas. On s'attachera surtout à la spécificité de l'hôte et aux caractères physiologiques appropriés.

Partie 2.8 Procédés de fabrication et assurance de la qualité

On doit décrire de façon suffisamment détaillée le procédé de fabrication et les programmes d'assurance de la qualité afin de valider les déclarations concernant l'intégrité de l'AAM, les spécifications du produit, notamment l'activité, les quantités maximales des constituants et le degré de contamination acceptable, avant l'homologation du produit et pendant la fabrication des produits destinés à un usage commercial.

a) Conservation et maintien de la souche de production

Il est obligatoire de préparer et de garder des quantités suffisantes de la souche de production de l'AAM homologué (c'est-à-dire, la souche mère), comme moyen de garantir la pureté et l'uniformité de l'AAM homologué au cours des années. Pour cela, on devrait prélever un nombre de parties aliquotes de la souche mère et les garder pour s'en servir comme cultures de départ pour les lots fabriqués subséquemment. La souche mère et la souche de travail doivent être bien caractérisées, de manière à refléter les propriétés de l'AAM décrites à la section 5, partie 2.7, *Caractérisation des AAM*.

On expliquera en détail la méthode de conservation et on montrera clairement qu'elle permet effectivement d'assurer l'intégrité et l'uniformité de la souche de production de l'AAM. On indiquera les critères utilisés pour définir l'intégrité et l'uniformité, propres à l'AAM visé. Les contrôles de qualité (p. ex., activité biologique, caractères phénotypiques ou génotypiques) effectués sur la souche mère et la souche de travail, y compris les critères qui détermineront si on peut l'utiliser pour la production, doivent être décrits.

Il est reconnu que certains AAM ne peuvent pas être conservés par des méthodes conventionnelles. Il peut être nécessaire, p. ex., de conserver ou de repiquer les souches de production dans un hôte ou un tissu vivant. Cette méthode est acceptable, pourvu que les critères assurant l'uniformité et l'intégrité de l'AAM soient élaborés et indiqués.

On recommande également qu'un échantillon de l'AAM homologué soit déposé dans une banque de cultures reconnue à l'échelle internationale.

b) Procédés de fabrication

Il faut fournir des renseignements concernant les procédés de fabrication des matières actives de qualité technique et des préparations commerciales. Il faut indiquer clairement chaque étape de la fabrication, en insistant particulièrement sur les étapes de fabrication critiques et sur les mesures prises pour obtenir une qualité constante et limiter la contamination par des substances étrangères (chimiques ou biologiques). Ces étapes comprendront la préparation des milieux

de culture et des inoculums, la mise à l'échelle de la culture jusqu'au volume de production, la culture à l'échelle pilote ou commerciale, l'extraction et la concentration de la matière active, la transformation de la culture finale, la formulation, l'emballage et l'entreposage.

La description des méthodes de production doit comprendre également une description détaillée des installations, notamment l'approche relative à l'assainissement de l'unité de fabrication, du matériel et des appareils, les méthodes de nettoyage et de stérilisation du matériel, les cuves de production, les conduites de transfert, etc., et la durée de chaque étape.

c) Assurance de la qualité

Puisque l'assurance de la qualité fait partie intégrante du procédé de fabrication, il faut décrire le programme d'assurance de la qualité. Il devrait normalement comprendre des éléments comme un contrôle de la qualité approprié des matières premières et des constituants, des contrôles efficaces du procédé pendant la fabrication afin de limiter l'introduction d'organismes étrangers et de substances nocives, et une méthode valide et fiable pour surveiller l'intégrité de la matière active pendant la production et pour assurer une qualité uniforme et la sécurité du produit final.

Le demandeur devra fournir un tableau résumant les épreuves critiques de contrôle de la qualité et les critères (c.-à-d., les normes de commercialisation du produit) qui détermineront si un lot de matière active de qualité technique, de produit de fabrication ou de préparation commerciale se prête à un usage commercial. La description du programme d'assurance de la qualité devra également comprendre des détails sur les programmes d'échantillonnage, notamment les procédés utilisés ainsi que le nombre d'échantillons, la fréquence des prélèvements et la validité statistique. Il faudra indiquer les mesures à prendre quand survient un écart par rapport aux normes de commercialisation.

Les épreuves de contrôle de la qualité doivent porter, entre autres, sur l'intégrité de l'AAM, la garantie du produit, le dépistage de contaminants, le dépistage d'agents pathogènes et d'autres épreuves pertinentes, selon la nature du produit. Il faut également présenter les données représentatives du contrôle de la qualité sur cinq lots de production. Les données sur les lots de production à l'échelle pilote peuvent être acceptées.

Les données sur le contrôle de la qualité de lots commerciaux produits après l'homologation doivent être conservées et présentées à l'ARLA sur demande. Tout écart important par rapport aux spécifications relatives à la commercialisation ou toute contamination doivent être signalés immédiatement.

Pour faciliter l'examen, on exige que la description du procédé de fabrication et de l'assurance de la qualité soit accompagnée d'un diagramme de processus indiquant les étapes de la production, les éléments critiques du procédé et les mesures du contrôle de la qualité.

Partie 2.9 Divulgation des constituants

Partie 2.9.1 Spécifications du produit

Chaque formule de *Demande d'homologation ou modification* présentée en vue de l'homologation d'une PC doit être accompagnée d'une *formule des spécifications du produit* complète et exacte. L'original doit être joint à la demande d'homologation et un exemplaire doit être joint à la présente partie. Bien que la *formule des spécifications du produit* ne soit pas nécessaire pour les préparations de matières actives de qualité technique, on a besoin de renseignements équivalents à ceux concernant les préparations commerciales pour tous les constituants délibérément ajoutés à une préparation de matières actives au cours de la fabrication.

On doit notamment préciser le type de formulation, la nature et la proportion (en pourcentage) de chaque constituant, plus l'identité de ce dernier et son rôle dans le produit, ainsi que le nom et l'adresse du fabricant d'origine. Puisque, par définition, la production d'un AAM est variable, la variation de la concentration de matière active, en pourcentage, et des autres constituants dans la formulation doit être indiquée.

Le demandeur doit fournir la fiche signalétique ou les spécifications du fabricant ainsi que l'information technique sur tous les constituants délibérément ajoutés comme les émulsifiants, les diluants, les stabilisants ou les agents de conservation.

Lorsque les propriétés toxiques d'un constituant laissent entrevoir des dangers pour la santé humaine ou pour l'environnement, le demandeur doit expliquer pourquoi, selon lui, le constituant ne présente pas un grand risque.

Partie 2.9.2 Estimation de l'activité et garantie du produit

La concentration garantie de matière active ou d'AAM doit normalement être exprimée en unités reconnues d'activité ou en d'autres unités reflétant l'activité biologique par unité de poids ou de volume. Les méthodes d'analyse permettant d'établir et de vérifier l'activité biologique doivent être décrites en détail, notamment la normalisation, la sensibilité, la reproductibilité et la validité statistique. Des données représentatives doivent valider les épreuves.

Dans le cas d'AAM pour lesquels les unités d'activité sont sans objet (p. ex., des antagonistes de maladies des végétaux), la concentration de matière active peut s'exprimer en unités d'AAM par unité de poids ou de volume, selon l'AAM. Il faut démontrer la corrélation entre la concentration de l'AAM et l'activité biologique

(p. ex., pourcentage de germination, pourcentage d'inhibition). Une garantie exprimée sur l'étiquette en termes de viabilité ou de pourcentage de germination est acceptable pourvu qu'elle soit liée d'une façon valable à l'activité du produit ou à son efficacité. En principe, cela pourrait comprendre une corrélation des unités ou de la concentration de l'AAM aux résultats d'épreuves biologiques au laboratoire sur des hôtes cibles ou substituts ou aux résultats d'essais sur le terrain.

Si des unités d'activité reconnues n'ont pas été définies, si elles ne conviennent pas ou si le titulaire d'homologation propose de nouvelles approches à la mesure de l'activité ou de la garantie, il est nécessaire de fournir des explications relatives à l'épreuve, et de valider l'épreuve. L'élaboration et l'application de normes, la reproductibilité de l'épreuve et son lien avec l'activité biologique doivent être bien établis dans le cas d'une nouvelle épreuve.

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'avoir recours à plus d'une méthode pour bien exprimer la garantie du produit et la concentration de l'AAM. Par exemple, la garantie des produits renfermant le microorganisme *Bacillus thuringiensis* exprimée seulement en fonction de la concentration de protéine à action insecticide ne serait pas suffisante; il faut aussi une corrélation avec l'activité biologique. De la même façon, les garanties de produits renfermant un baculovirus devraient corréler le nombre de corps d'inclusion à l'activité biologique du produit au moyen, p. ex., de rapports d'activité établis par des bioessais.

Partie 2.9.3 Constituants indirects

Parmi les impuretés, les contaminants ou les corps étrangers qui pourraient se retrouver dans les produits antiparasitaires microbiens, on peut mentionner les contaminants microbiens, les toxines microbiennes, les allergènes et autres métabolites des microorganismes. On pense aussi à des impuretés dans les matières utilisées pour la fabrication, à des sous-produits issus de réactions chimiques survenant pendant la fabrication, à des résidus de fermentation, à des résidus étrangers provenant d'hôtes infectés par des parasites intracellulaires de cultures cellulaires, des animaux ou d'autres organismes vivants, à des mutants ou à d'autres formes de l'AAM. La nature et les conséquences de la contamination seront fonction du type d'AAM, des méthodes de production et du milieu de production.

Il faut inclure une analyse concernant la formation ou la présence de constituants indirects susceptibles de se trouver dans la préparation de l'AAM en question. L'effet de ces constituants sur la qualité du produit, en particulier l'intégrité de la matière active, l'activité biologique et les effets possibles sur la santé humaine et l'environnement, doit être examiné en fonction de la nature de l'AAM et des détails du scénario de production. Il revient toujours au fabricant de valider les déclarations selon lesquelles la présence et la concentration de constituants indirects ne nuiront pas à la qualité du produit, à sa sécurité ou à son efficacité.

Lorsque des impuretés, des contaminants ou des corps étrangers reconnus comme présentant un danger pour les êtres humains ou d'autres organismes non visés risquent d'être présents dans les préparations commerciales, ou pendant tout stade intermédiaire de production de la préparation, on doit fournir des données montrant que ces substances ne sont pas présentes, ou le sont à des concentrations beaucoup trop faibles pour constituer un risque dans la production commerciale de l'agent antiparasitaire microbien.

On doit décrire en détail l'approche, les méthodes et les justifications concernant le dépistage et la mesure des contaminants préoccupants précisés. Les informations fournies ici peuvent être utilisées comme base pour déterminer la nature et l'importance du dépistage des contaminants qu'on juge nécessaire d'appliquer de façon courante pour la préparation commerciale.

Les méthodes conçues pour garantir la pureté ou réduire au minimum la contamination auront été indiquées à la partie 2.8, *Procédés de fabrication et assurance de la qualité* (section 5, partie 2.8). On peut établir des limites acceptables pour certains contaminants en accord avec les autorités chargées de la réglementation. On devra présenter dans la présente section les justifications et les autres informations pertinentes à l'établissement des limites de contamination.

Partie 2.10 Données et méthodes d'analyse

Il pourrait être nécessaire de présenter des méthodes détaillées et des données validées sur le dépistage, l'identification, la numération ou le dosage de la matière active, des métabolites apparentés, des impuretés, des contaminants ou d'autres constituants. Le demandeur devrait communiquer avec les autorités chargées de la réglementation pour connaître les épreuves précises susceptibles d'être exigées pour certains types d'AAM et de produits.

Partie 2.10.1 Matière active/AAM

On aura besoin de méthodes appropriées pour dépister, isoler, dénombrer et mesurer les microorganismes entiers, des fragments de ceux-ci ou encore des composés chimiques ou métabolites précis, selon la nature du microorganisme et du produit. Il est possible qu'on doive recourir à une ou à plusieurs méthodes, différentes de celles utilisées pour estimer l'activité du produit, compte tenu du but des essais. Il peut s'agir, p. ex., de méthodes pour différencier l'AAM d'autres souches étroitement apparentées, du contrôle de la matière active ou du métabolite pertinent durant la production, de la quantification des doses pour les épreuves d'infectivité et de toxicité ou de la numération des formes viables de l'AAM dans les tissus.

En ce qui concerne les AAM dont le génome modifié est bien caractérisé, on a besoin de techniques d'immunologie ou de biologie moléculaire précises pour identifier et différencier la souche modifiée de celles qui lui sont étroitement apparentées, des révertants, etc.

Partie 2.10.2 Analyse des contaminants microbiens

La concentration de microorganismes étrangers dans la PC ne doit pas dépasser les concentrations correspondant à la sécurité et à l'efficacité du produit. D'après les données fournies à la partie 2.9.3, *Constituants indirects,* il peut être nécessaire de fixer des limites pour certains contaminants microbiens. On recommande de surveiller systématiquement la présence de microorganismes indicateurs appropriés dans des échantillons de production afin d'évaluer la salubrité des installations et la sécurité du procédé (voir à la section 5, partie 2.9.3 de ce document).

Le demandeur devrait évaluer les dangers de contamination microbienne potentielle au moyen de méthodes et de critères correspondant aux normes internationales applicables aux aliments ou aux produits microbiens connexes (p. ex., des suppléments, des probiotiques). On recommande l'application des normes internationales fixées par la Commission internationale pour la définition des caractéristiques microbiologiques des aliments (voir à la section 5, partie 2.9.3 de ce document).

Les déclarations relatives à la nature et à la concentration des contaminants microbiens doivent être étayées par les données provenant de cinq lots de production. Il convient de fournir des détails et des données de validation concernant les méthodes qui servent à établir le degré de contamination microbienne. Puisque de par leur nature, les préparations microbiennes soulèvent des problèmes particuliers d'analyse de la contamination par des microorganismes, il est important d'indiquer la validité, la spécificité, la sensibilité et la fiabilité de la méthode de détection utilisée.

Partie 2.10.3 Dépistage d'autres constituants indirects

Lorsqu'on soupçonne la présence d'un métabolite toxique connu ou d'une substance dangereuse connue dans un produit, des méthodes précises et détaillées devront permettre l'identification et l'analyse du composé en question.

Partie 2.11 Stabilité à l'entreposage

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de son règlement d'application, il faut vérifier la stabilité à l'entreposage des produits afin de s'assurer de leur rendement et de leur sécurité. Ces données serviront à fixer une date de péremption appropriée pour la plupart des produits. On devrait tenir compte des facteurs suivants dans la conception des épreuves de stabilité à l'entreposage :

i) conservation des propriétés physiques essentielles de la formulation, s'il y a lieu (suspensibilité, mouillabilité, viscosité, etc.);
ii) maintien des limites certifiées d'activité biologique;

iii) action des paramètres environnementaux pertinents sur la stabilité du produit, notamment l'humidité, la température, l'éclairement, la présence de sels et d'ions métalliques, le pH, selon la nature du produit;
iv) les propriétés de conservation de l'agent, notamment la présence de contaminants, s'il y a lieu.

La PC et le produit technique, s'ils sont entreposés, doivent être testés pendant une période convenable et conformément aux conditions caractéristiques d'entreposage et d'utilisation. Les directives de l'étiquette concernant l'entreposage et l'expédition doivent s'appuyer sur les résultats de ces épreuves et être corroborées par ceux-ci.

Dans le cas de préparations commerciales dont la croissance ou l'activité métabolique doivent s'effectuer dans le récipient du produit pour maintenir l'activité biologique, on doit appliquer des méthodes de contrôle de la qualité appropriées pour limiter la présence de contaminants dangereux. L'agence peut exiger des données pour justifier les déclarations relatives à la qualité pendant l'entreposage.

Partie 2.12 Sommaire des propriétés physiques et chimiques

On devra fournir des précisions sur les propriétés physiques et chimiques suivantes des matières actives techniques et des préparations commerciales, s'il y a lieu :

i) état physique;
ii) densité, densité apparente ou masse volumique;
iii) viscosité;
iv) pouvoir corrosif (action oxydante ou réductrice);
v) suspensibilité, mouillabilité, humidité.

Au besoin, on fera référence aux méthodes de mesure. La viscosité, p. ex., devrait être mesurée à une température correspondant à celle de l'entreposage et à celle de l'utilisation sur le terrain.

Partie 2.13 Exigences concernant la caractérisation et l'analyse de nouvelles préparations commerciales d'AAM homologués

Pour les nouvelles préparations commerciales d'AAM homologués, il faudra présenter des données de la partie 2, *Caractérisation et analyse du produit*, sur les aspects suivants :

Partie 2.7 *Caractérisation des AAM*, de manière à valider l'équivalence de l'AAM au produit déjà homologué;
Partie 2.8 *Procédés de fabrication et assurance de la qualité*, convenant à la nouvelle PC et au maintien de la souche, dans la mesure nécessaire pour assurer la validation;

Partie 2.9 *Divulgation des constituants*, spécifications du produit, estimation de l'activité et garantie du produit, constituants indirects propres à la nouvelle PC;

Partie 2.10 *Données et méthodes d'analyse*, convenant à la nouvelle PC;

Partie 2.11 *Stabilité à l'entreposage*, convenant à la nouvelle PC;

Partie 2.12 *Sommaire des propriétés physiques et chimiques,* convenant à la nouvelle PC.

Si les marches à suivre, les méthodes de fabrication, le contrôle de la qualité, etc., sont similaires à ceux décrits dans la demande originale sur l'AAM ou la PC, on pourra faire référence à la partie 2, *Caractérisation et analyse du produit*, de l'ensemble des données déjà présentées. Toute modification importante des méthodes de fabrication, du contrôle de la qualité ou des méthodes d'analyse du produit technique et de la PC doit être signalée sous forme de supplément à la partie 2 originale.

On doit fournir l'assurance que l'AAM courant ne diffère pas de l'AAM homologué. Les données obtenues dans la partie 2, *Caractérisation et analyse du produit*, et la nature de la nouvelle formulation serviront à déterminer les autres exigences, le cas échéant, concernant l'homologation des nouvelles préparations commerciales. Pour ce qui est des nouveaux usages, il ne sera pas nécessaire en général de fournir de nouvelles données sur la sécurité, à moins que le nouvel usage donne lieu à une augmentation importante de l'exposition. On encourage le demandeur à présenter des justifications relativement aux exigences réglementaires proposées concernant les nouveaux usages et produits.

On ne peut pas substituer des souches après l'homologation sans avis préalable et sans autorisation. Lorsqu'un demandeur propose des substitutions de souches ou l'homologation de nouveaux AAM étroitement apparentés à des AAM déjà homologués, les déclarations relatives à la parenté doivent être justifiées par des explications scientifiques, notamment les critères d'équivalence élaborés par le demandeur. Les données complémentaires qui illustrent l'équivalence ou la parenté entre les souches sont acceptables dans ce cas.

Puisque les critères d'équivalence ou de parenté varieront selon la nature de l'AAM, il est recommandé de communiquer avec les agents chargés de la réglementation au tout début du processus.

Partie 3 **Caractéristiques chimiques à considérer pour l'homologation d'une préparation commerciale ou d'un concentré de fabrication** (non applicable aux PC microbiennes)

Partie 4 **Études de la santé humaine et de la sécurité**

a) Introduction

On recommande de fournir les données exigées à la section 5, partie 2.7, *Caractérisation des AAM*, avant de déterminer la sécurité du produit. Tous les constituants de la formulation doivent également être identifiés selon leur quantité, leur rôle et leur origine (se reporter à la section 5, partie 2.9.1, *Spécifications du produit*). Il est essentiel d'appliquer des méthodes adéquates, durant le contrôle de la qualité, pour faire en sorte que chaque lot de matière active et de préparation antiparasitaire soit équivalent à celui de la matière active et de la formulation dont la sécurité a été contrôlée (section 5, partie 2.8, *Procédés de fabrication et assurance de la qualité*).

b) Objet

L'évaluation de la sécurité vise les buts suivants :

i) évaluer le pouvoir pathogène de l'AAM;
ii) déterminer l'infectivité ou le profil d'élimination de l'AAM;
iii) évaluer les effets toxiques possibles de l'AAM, et de tout sous-produit connexe.

Les divers essais exigés dans les études de sécurité visant à établir les possibles effets nocifs sur les êtres humains supposent que l'AAM dont l'homologation est proposée a été caractérisé dans la mesure du possible et que les détails sont fournis à la section 5, partie 2.7, *Caractérisation des AAM*. L'évaluation de la sécurité du produit pour la santé humaine sera fondée sur les données de caractérisation et sur les données provenant d'études exigées dans la présente partie. Toutes les données dont on dispose sur la sécurité du produit doivent être fournies. Toutefois, suite à l'examen de ces données, d'autres données peuvent être exigées.

Divers types d'épreuves servent à évaluer les effets liés au traitement par les voies d'exposition possibles. On reconnaît que l'infectivité, le pouvoir pathogène et la toxicité mettent en jeu un ensemble complexe d'interactions hôte-microorganisme, mais on pense que la batterie suivante d'épreuves ainsi que la caractérisation de l'AAM et du produit, ainsi que leur analyse fourniront une base pour l'évaluation de la sécurité de l'AAM relativement à l'infectivité, au pouvoir pathogène et à la toxicité. Il est vivement recommandé au demandeur de consulter l'ARLA avant d'entreprendre les épreuves, afin d'établir quelles données particulières sont requises et les protocoles expérimentaux nécessaires.

c) Méthode et justification

On admet que la batterie complète d'essais pourrait ne pas être justifiée pour tous les produits et que la détermination de toutes les valeurs de référence cherchées pourrait ne pas être nécessaire dans tous les cas. Lorsqu'il existe des données ou des justifications scientifiques raisonnables pour cela, on encourage le demandeur à demander une exemption pour certaines données qu'il estime inutiles, et sa demande doit être accompagnée de l'information justificative appropriée.

Si les résultats des épreuves relatives à la caractérisation et à la toxicité exigées ne révèlent aucun sujet de préoccupation, on ne réclamera pas la tenue d'autres épreuves. Dans le cas contraire, de nouvelles études seront exigées, à savoir :

i) Produits utilisés à des fins autres qu'alimentaires : les analyses précises à effectuer seront déterminées au cas par cas après examen détaillé des données soumises.

ii) Produits utilisés dans les aliments ou à proximité : si les résultats des épreuves de caractérisation et de toxicité révèlent la possibilité d'un danger d'effets toxiques chez les mammifères par exposition orale, une tolérance nulle sera la position initiale. Si le demandeur décide de maintenir sa demande d'homologation, le produit devra alors être considéré comme semblable à un produit chimique conventionnel de lutte antiparasitaire. On exigera alors l'exécution d'études appropriées pour fixer une limite maximale de résidus (LMR).

Les motifs du choix des épreuves, des protocoles recommandés ainsi que des données minimales exigées sont résumés ci-dessous. Il est vivement recommandé au demandeur de communiquer avec l'ARLA avant d'entreprendre les épreuves, pour bien s'assurer que les protocoles retenus sont acceptables.

On s'attend à ce que, dans la mesure du possible, les nouveaux usages et les nouvelles formulations d'AAM homologués s'appuient le plus possible sur les données existantes obtenues conformément à la présente directive. On doit donner l'assurance que l'AAM est essentiellement le même que celui dont l'homologation est en vigueur. (Se reporter à la section 5, partie 2.13, *Exigences concernant la caractérisation et l'analyse de nouvelles préparations commerciales d'AAM homologués*).

d) Substance à examiner

Il est nécessaire de déterminer la forme et le degré de pureté de l'AAM dans la substance à examiner. En général :

i) L'AAM utilisé dans les études mentionnées dans la présente partie doit être identique ou équivalent dans sa forme et par son stade de croissance ainsi que par ses caractéristiques phénotypiques et génotypiques au produit à homologuer et à tester à toutes les étapes du processus d'homologation.

ii) La substance à l'essai doit provenir du même lot pour toute la durée des études. Si cela est impossible, tous les lots doivent être le plus identiques possible.

iii) Si la contamination est probable, on doit vérifier la composition de chaque lot d'échantillons prélevés; il faut identifier les contaminants microbiens et autres, et déterminer leurs limites avant de passer aux essais.

iv) On trouvera à l'annexe VI le type de substance à l'essai qu'il faut utiliser dans chacune des épreuves.

e) Dose

La dose appropriée de la substance à l'essai dans les études décrites ci-dessus est établie en fonction de divers facteurs tels que les caractéristiques de l'organisme évalué, le mode d'administration utilisé, l'activité et la concentration du produit ainsi que la concentration d'exposition maximale.

f) Exigences relatives aux études

Il faut indiquer le degré de viabilité ou d'activité de la substance à l'essai avant l'évaluation. Il faut aussi identifier et quantifier les contaminants microbiens. Il faut rapporter leur concentration de la façon la plus détaillée possible. La période d'observation postérieure à l'administration de la dose doit durer au moins 21 jours. Elle peut varier selon le type de microorganisme évalué et le profil d'élimination du produit chez l'animal de laboratoire utilisé. Dans le cas des épreuves sur l'infectivité, on doit souligner qu'il n'est pas nécessaire de démontrer que l'élimination est absolue, mais bien de montrer que le nombre d'organismes présents chez le sujet d'expérience baisse de façon régulière. Il faut un nombre suffisant d'animaux pour être en mesure de constituer un groupe témoin adéquat et de sacrifier le nombre nécessaire de sujets en cours d'épreuve pour l'évaluation de l'infectivité. Il faut aussi prendre les précautions nécessaires pour limiter le plus possible les risques de contamination simple ou croisée.

Les études doivent comprendre notamment :

i) Un examen clinique détaillé de tous les animaux, au moins une fois par jour;

ii) Le poids corporel : peser chaque sujet juste avant l'administration du produit, puis chaque semaine. Peser chaque animal à sa mort, qu'elle soit prévue ou non;

iii) Une autopsie avec examen à l'oeil nu de tous les sujets à leur mort, que celle-ci soit prévue ou non. Tous les cas de changements pathologiques observables à l'oeil nu doivent être consignés. On doit envisager l'examen microscopique des organes visés ou de ceux présentant des manifestations pathologiques observables à l'oeil nu puisqu'on peut en tirer des renseignements utiles;

iv) Pour l'évaluation de l'infectivité, dans tous les cas une estimation de l'infectivité ou de la persistance au moyen d'une méthode assez sensible afin de déceler la présence de l'AAM dans les tissus, les organes et les fluides corporels. Indiquer le pourcentage de récupération et la sensibilité de la méthode de détection;

v) Le profil d'élimination dans toutes les études sur l'infectivité. Il faut dénombrer les microorganismes dans les tissus suivants d'animaux sacrifiés à intervalles appropriés : foie, rate, reins, coeur, cerveau, sang, tractus gastro-intestinal, poumons, ganglions mésentériques et ganglions du médiastin, liquide intrapéritonéal et, s'il y a lieu, tissus des lésions et du point d'inoculation. Il peut se révéler nécessaire d'examiner d'autres tissus, organes et liquides corporels, selon la nature de tout effet toxique ou pathogène observé. Le nombre d'animaux étudiés doit être assez élevé pour qu'il soit possible d'en sacrifier suffisamment en cours d'évaluation pour bien caractériser le profil d'élimination;

vi) La collecte des fèces des sujets d'expérience après l'administration de la dose et à intervalles réguliers au cours de la période d'étude afin d'établir le profil d'élimination, dans les études sur l'infectivité et sur la toxicité aiguë par voie orale;

vii) La pesée des organes;

viii) Les données recueillies chez des sujets témoins ayant reçu le « véhicule » et, s'il y a lieu, les données d'archives.

Toutes les études doivent se conformer aux principes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Pour plus de renseignements, consulter la directive d'homologation DIR98-01, *Bonnes pratiques de laboratoire*. On peut en prendre connaissance en se rendant au site Web de l'ARLA, en passant par le site de Santé Canada.

g) Demandes d'exemptions

Il ne sera pas toujours nécessaire de procéder à toutes les études ou de déterminer toutes les valeurs de référence cherchées, soit parce que cela peut ne pas s'appliquer au produit à l'essai, soit parce que la question aura déjà été traitée adéquatement dans au moins un autre protocole d'étude. On encourage le titulaire d'homologation à demander une exemption pour ces études ou ces valeurs de référence cherchées. Sa demande d'exemption doit être accompagnée d'une justification et de données scientifiques appropriées.

h) Exigences en matière de données

Les AAM ou PC dont l'homologation est proposée sont soumis à des épreuves mentionnées à l'annexe VI.

Partie 4.1 Sommaire

Partie 4.2 Infectivité et toxicité

Les tests d'infectivité et de toxicité doivent permettre de déterminer dans quelle mesure les AAM peuvent produire des toxines (toxicité) et causer des maladies ou des lésions en envahissant les tissus humains et en s'y multipliant (infectivité).

L'infection des tissus peut se traduire par une maladie assortie de signes cliniques ou par une infection latente qui pourrait se déclarer subitement, ou par l'installation d'un état où des personnes cliniquement normales deviennent des porteuses de l'organisme et le répandent autour d'elles.

La toxicité peut être liée à la production de toxines, à des produits ou sous-produits du métabolisme et aux constituants cellulaires des organismes tués et lysés.

Les tests d'infectivité sont réalisés avec l'AAM qu'on veut homologuer. L'évaluation de l'infectivité cutanée n'est pas exigée dans tous les cas, mais elle pourrait l'être si la caractérisation indique que le microorganisme est fortement apparenté à un dermatophyte connu.

Partie 4.2.1 Sommaire

Partie 4.2.2 Infectivité et toxicité orales aiguës

On administre par gavage une dose élevée unique de la MAQT à chaque animal de laboratoire.

Partie 4.2.3 Infectivité et toxicité pulmonaires aiguës

On administre par instillation intratrachéale une dose élevée unique de la MAQT à évaluer (méthode à utiliser de préférence). Les méthodes d'inhalation conventionnelles peuvent aussi être acceptables.

Partie 4.3 Infectivité aiguë (IV/IP)

Partie 4.3.1 Sommaire

Partie 4.3.2 Infectivité intraveineuse (bactéries ou virus)

Une dose élevée unique de la forme la plus pure de l'AAM est injectée par *voie intraveineuse*.

Partie 4.3.3 Infectivité intrapéritonéale (champignons ou protozoaires)

On administre une dose élevée unique de la forme la plus pure de l'AAM par *injection intrapéritonéale* (méthode à utiliser de préférence). Si les caractéristiques physiques du microorganisme autorisent l'administration par voie intraveineuse, il conviendrait d'envisager le recours à cette voie.

Partie 4.4 Toxicité cutanée aiguë

On applique une dose élevée unique de la PC, pendant une période d'exposition de 24 h, sur environ 10 % de la surface corporelle de chaque animal.

Partie 4.5 Irritation

Les microorganismes, leurs sous-produits métaboliques ainsi que les contaminants et les divers constituants de la formulation peuvent tous avoir des propriétés irritantes pour la peau, ce qu'on détermine par une évaluation de ces propriétés.

Il est raisonnable de s'attendre à ce que les AAM soient légèrement, et de façon réversible, irritants pour les yeux. En général, on résout la question en inscrivant un avertissement à ce sujet sur l'étiquette. Ces mises en garde doivent être formulées en considération des propriétés physiques et chimiques de la PC et devraient être élaborées en consultation avec l'ARLA. Si l'étiquette ne comprend pas de mise en garde, il faut évaluer les propriétés irritantes du produit par les méthodes conventionnelles appropriées.

Partie 4.5.1 Sommaire

Partie 4.5.2 Étude de l'irritation cutanée

Le protocole présenté dans les orientations de l'OCDE (*Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, n° A-404, Irritation/Corrosion dermique aiguë, 1993*) est jugé satisfaisant pour l'évaluation du pouvoir d'irritation.

Partie 4.6 Cas d'hypersensibilité

Des évaluations de l'hypersensibilité ne seront normalement pas exigées puisque la plupart des microorganismes renferment des substances capables de provoquer une réaction d'hypersensibilité chez des animaux de laboratoire. Toutes les préparations d'AAM seront donc considérées comme des agents possibles d'hypersensibilisation et l'étiquette devra porter un avertissement adéquat à ce sujet. Avec la demande, il faut fournir l'information recueillie sur tous les types de réaction d'hypersensibilité observés durant la production, l'essai et la fabrication. Tout incident survenant après l'homologation du produit doit également être déclaré; la déclaration doit comprendre certains renseignements, notamment une description de l'AAM et de la formulation, la fréquence, la durée et les voies d'exposition à l'agent, les observations cliniques (y compris le type de réaction observée) ainsi que tout autre renseignement pertinent. Cette information servira à décider quelles formes d'avertissement il convient de faire figurer sur l'étiquette du produit.

Partie 4.7 Culture tissulaire (agents viraux seulement)

a) Justification

Les agents viraux peuvent exercer un pouvoir cancérogène ou infectieux sur les cellules des mammifères. Les essais suivants ont pour but d'évaluer le pouvoir de l'agent viral de lutte antiparasitaire de causer une infection (déclarée, persistante, latente ou avortée), des transformations et des effets toxiques. Le demandeur devrait présenter des données ou des informations touchant toutes ces valeurs de références cherchées.

b) Protocole

i) **Substance à examiner :** Il faut utiliser la forme la plus infectieuse du virus, c.-à-d. la forme qui produit une infection optimale dans la culture cellulaire visée ou chez l'organisme hôte. Il faut titrer le virus en utilisant la méthode la plus sensible, et dans le système hôte le plus vulnérable (culture tissulaire ou organisme hôte).

ii) **Lignées cellulaires :** Aux fins des essais, on recommande l'utilisation des lignées cellulaires suivantes : une lignée cellulaire d'origine humaine (p. ex., lignée WI38); un type de cellule de première explantation (p. ex., prépuce); une lignée continue issue de cellules de primate (p. ex., cellules CV-1 de singe). En ce qui a trait aux essais de transformation, on recommande le système d'essai SHE/SAV7 de cellules primaires d'embryon de hamster de Syrie. La source et la stabilité génétique de chaque lignée cellulaire doivent être décrites.

iii) **Toxicité :** Il faut soumettre aux essais chaque lignée cellulaire et indiquer l'efficacité de la mise en culture (survie des clones), laquelle sert de mesure de la toxicité.

iv) **Transformation :** Il faut évaluer le potentiel oncogène de l'agent viral à l'aide du système d'essai SHE/SAV7. Il faut utiliser des témoins positifs et négatifs appropriés. La période d'observation des cultures cellulaires inoculées doit être de 21 jours. On peut demander une exemption pour cet essai si l'épreuve d'infectivité démontre de façon concluante que l'acide nucléique viral n'est persistant dans aucune des lignées cellulaires étudiées.

v) **Infectivité :** Chaque lignée cellulaire doit être exposée à un grand nombre des formes les plus infectieuses du virus. La période d'observation des effets cytopathologiques après l'inoculation doit être de 21 jours. Il faut déterminer le titre du virus, de l'antigène viral et de l'acide nucléique dans les cellules les jours 1, 2, 5, 7, 14 et 21. Il faut rechercher dans les liquides de cultures cellulaires la présence de virus infectieux par exposition d'un hôte sensible. Il faut employer des témoins qui conviennent (comme un virus à l'étude inactivé comme témoin négatif et une lignée cellulaire permissive ou un organisme hôte comme témoin positif).

La technique ELISA (méthode immuno-enzymatique), la méthode immuno-enzymatique sur filtre de nitrocellulose, la méthode du transfert de Western (protéines) ou d'autres méthodes sensibles similaires sont recommandées pour la détermination des protéines.

La méthode d'hybridation ponctuelle, l'hybridation *in situ*, l'hybridation de Southern et d'autres méthodes sensibles sont recommandées pour la détermination des acides nucléiques.

On doit indiquer la sensibilité et les limites de chaque méthode et décrire tout effet cytopathologique et cas de réplication virale observés dans les cultures tissulaires.

Partie 4.8 Potentiel génotoxique

Les champignons produisent parfois des toxines et des sous-produits métaboliques qui peuvent être génotoxiques. Si les données ou l'information sur la caractérisation donnent à penser que le produit pourrait produire des génotoxines connues, il faut faire des analyses appropriées à l'aide de méthodes sensibles, p. ex., chromatographie liquide à haute performance (CLHP), pour établir la présence ou l'absence de ces génotoxines. Cela fait partie intégrante de la caractérisation d'un produit fongique conformément aux exigences de la section 5, partie 2.7.2, *Caractéristiques biologiques des AAM*.

Partie 5 Évaluation de l'exposition

Les précisions sur le profil d'emploi du produit et le risque d'exposition des travailleurs et des tiers indiqués dans la partie 1.2, *Caractéristiques du produit et profils d'emploi prévus*, serviront à formuler des recommandations concernant les vêtements de protection et les méthodes de décontamination à utiliser. En général, de plus amples informations sur l'exposition ne seront requises que si les données fournies sont insuffisantes pour répondre de façon satisfaisante aux préoccupations potentielles.

On recommande que les personnes qui entrent en contact avec un agent microbien durant sa fabrication et son application subissent un examen médical avant l'exposition, puis à intervalles réguliers par la suite. Toute observation clinique importante qui a trait à l'exposition doit être signalée.

Partie 6 Études sur le métabolisme et la toxicocinétique (Ne s'applique pas aux PC microbiennes)

Partie 7 Études sur les résidus dans les aliments destinés aux humains et ceux destinés aux animaux

Les données sur les résidus servent à estimer l'exposition de l'être humain et du bétail à des résidus des AAM dont l'utilisation est proposée sur des cultures destinées à la

consommation humaine ou animale, et à fixer et à mettre en vigueur des limites maximales de résidus. À moins d'une exemption spécifique, l'usage d'une PC sur une culture vivrière exige l'établissement d'une limite maximale de résidus en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et de son règlement d'application ou, s'il y a lieu, le respect de la disposition B.15.002(1) du *Règlement sur les aliments et drogues*.

a) Exemption relative à une limite maximale de résidus

On recommandera l'exemption de l'établissement d'une limite de résidus en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et de son règlement pour les AAM si les données relatives à la caractérisation du produit (conformément à la Partie 2, *Caractérisation et analyse du produit*) indiquent qu'il n'existe pas de possibilité de la présence de toxines connues pouvant agir sur les mammifères et qu'un essai de toxicité aiguë par voie orale (conformément à la Partie 4.2.2, *Infectivité et toxicité orales aiguës*) révèle que l'AAM n'est pas une source de préoccupation importante du point de vue de la santé humaine.

Cependant, lorsque la présence, dans le produit, d'une toxine agissant sur l'humain est établie, et que le demandeur souhaite néanmoins obtenir l'homologation du produit pour des applications spéciales, il doit se conformer aux exigences relatives aux données qui sont applicables aux pesticides chimiques et il doit produire des études appropriées de manière à déterminer une LMR. Le demandeur devra procéder à d'autres essais sur la sécurité du produit, selon le cas, s'il subsiste des préoccupations liées aux effets sur la santé de résidus dans les aliments destinés aux humains et ceux destinés aux animaux.

Partie 8 Devenir dans l'environnement

a) Objet

Les essais portant sur le devenir de la substance dans l'environnement servent à démontrer de la capacité d'un AAM de survivre ou de se répliquer dans l'environnement où il est appliqué. En outre, ces essais indiquent aussi quels organismes non visés peuvent être exposés à l'AAM et donnent une idée du degré d'exposition possible.

b) Démarche

Ce sont les résultats des essais d'écotoxicologie pour les organismes non visés effectués aux niveaux I et II qui déterminent s'il est nécessaire de procéder aux essais sur le devenir d'une substance dans l'environnement en vue de l'homologation. Les exigences relatives aux études à effectuer, si elles sont nécessaires à l'homologation, sont essentiellement liées à la nature de l'AAM, à savoir s'il s'agit d'un organisme indigène ou allogène dans l'écozone à laquelle il est destiné. L'annexe VII présente la carte des écozones correspondant aux régions au Canada où sont normalement appliqués des agents antiparasitaires.

Lorsque les études d'écotoxicologie du premier niveau pour les AAM allogènes et génétiquement modifiés, ou celles du deuxième niveau pour les AAM indigènes, montrent que l'AAM s'attaque à une gamme d'hôtes limitée (c.-à-d. qu'il s'attaque uniquement à l'organisme visé) ou encore qu'il exerce des effets nuisibles sur un nombre restreint d'espèces taxonomiquement apparentées à l'organisme visé (mais qui n'ont pas d'importance écologique ou économique), il est conclu que le risque encouru par les organismes non visés et non testés est assez faible pour rendre inutiles les essais sur le devenir dans l'environnement.

Au contraire, lorsque les études du premier niveau révèlent que les AAM allogènes et génétiquement modifiés ou encore si les études du deuxième niveau sur les AAM indigènes montrent que ces organismes s'attaquent à une vaste gamme d'hôtes ou qu'ils exercent de profonds effets sur bon nombre d'espèces non visées, notamment celles qui ont une importance écologique ou économique, il est conclu que le risque encouru par les organismes non visés est assez élevé pour justifier la tenue au laboratoire ou sur le terrain d'essais sur le devenir dans l'environnement.

Il se peut que l'obtention de données sur le devenir dans l'environnement soit rendue nécessaire parce que l'ARLA détermine qu'un AAM est source de préoccupations écologiques d'un caractère unique. Il est recommandé de consulter l'Agence d'avance pour savoir si ces essais sont nécessaires.

Lorsque c'est le cas, les résultats doivent établir la dynamique des fluctuations de la population (les courbes de prolifération ou de survie de l'AAM). Dans le plan d'expérience, le demandeur doit tenir compte de paramètres tels que la quantité d'inoculum ou les possibilités d'un foisonnement ou d'une nouvelle prolifération, ainsi que de paramètres physiques tels que l'humidité relative, le pH et la température. Les résultats de ces essais serviront :

i) à juger si la concentration de l'AAM au moment de l'application aura un effet considérable sur les organismes non visés;
ii) à déterminer si l'AAM persistera en concentration supérieure à la concentration de fond longtemps après l'application, et serait susceptible d'exercer des effets prolongés ou subséquents sur des organismes non visés.

c) Conditions générales

Peu importe l'AAM nécessitant la tenue d'essais sur le terrain, ceux-ci ne peuvent pas démarrer avant que l'ARLA ait examiné les résultats des essais d'écotoxicologie et ceux obtenus au laboratoire sur le devenir dans l'environnement, le cas échéant. Ces résultats doivent indiquer un faible risque d'effet écologique important dans l'écozone où les stations d'essai sont implantées. (Consulter la section 5, partie 9, *Écotoxicologie*, section *e)*, Essais selon l'approche par niveaux, et l'annexe VIII pour les périodes d'essai.) Et lorsqu'il faut procéder aux essais sur le terrain, le demandeur doit consulter l'ARLA avant de les entreprendre, de manière à choisir des valeurs de référence

cherchées qui lui permettront d'évaluer le devenir de l'AAM dans l'environnement, dans des conditions d'emploi réelles.

d) Substance à l'essai

Les renseignements exigés dans le cadre de la présente directive doivent porter sur l'AAM faisant spécifiquement l'objet de la demande d'homologation. Cependant, nous savons que les renseignements demandés pour se conformer à bon nombre des exigences relatives aux essais figurent déjà dans des articles scientifiques ou dans des rapports inédits. Il est possible de présenter ces études au départ, au lieu de soumettre de nouvelles données, avec la demande d'homologation. Le demandeur doit voir à ce que les données présentées, peu importe qu'elles proviennent d'articles parus ou inédits, soient assez détaillées pour permettre à l'ARLA de tirer ses propres conclusions relativement à la persistance et au devenir dans l'environnement de l'AAM. Lorsqu'il existe peu ou pas de renseignements sur l'AAM spécifique à homologuer, il est possible de fournir des données de remplacement obtenues sur des microorganismes étroitement apparentés à l'AAM ou sur les souches parentales d'AAM génétiquement modifiés. L'ARLA examinera ces données et jugera si elles sont acceptables.

Lorsqu'il n'existe pas déjà de données appropriées, le demandeur doit effectuer ses propres essais afin de réunir les renseignements exigés par l'ARLA. Le cas échéant, il faut que l'AAM étudié soit identique dans sa forme et équivalent par son stade de croissance ainsi que par ses caractéristiques phénotypiques et génotypiques, au produit :

i) caractérisé dans la partie 2 - *Caractérisation et analyse du produit*;
ii) à homologuer;
iii) soumis aux essais exigés dans toutes les autres parties de la directive.

Le choix de la substance à examiner dépend également du type d'étude à réaliser. Par exemple, il faut employer l'AAM, c.-à-d. la matière active pure, pour les essais avec des souches pures en culture et la PC pour les essais sur le terrain à petite et à grande échelle. D'autres formes de l'AAM, comme la MAQT, peuvent aussi servir à d'autres essais sur le devenir dans l'environnement. La forme recommandée de l'AAM est indiquée dans les exigences suivantes relatives à la tenue des essais.

e) Passage d'un niveau à l'autre

Lorsque les essais sur le devenir dans l'environnement indiquent que l'AAM peut survivre et persister dans le milieu où on compte l'utiliser, et qu'en outre, des organismes non visés et vulnérables seront probablement exposés, il se peut alors que d'autres essais soient exigés, comme on le voit à l'annexe VIII, *Niveaux pour la vérification de l'écotoxicologie et du devenir dans l'environnement*, et à l'annexe IX, *Exigences pour la vérification de l'écotoxicologie et du devenir dans l'environnement*.

f) Exigences relatives au devenir

Partie 8.1 Sommaire

Partie 8.2 Études au laboratoire

Les études au laboratoire servent à :

i) déterminer la valeur optimale et la plage des facteurs physiques (le pH, la température, l'éclairement, le potentiel d'oxydation-réduction, le degré d'humidité, la salinité, l'activité de l'eau et la pression osmotique) et des facteurs chimiques (concentration du carbone, de l'azote et de l'oxygène, composés minéraux et organiques nécessaires à la survie et à la prolifération de l'AAM)

ii) déterminer la persistance, le taux de multiplication et la dispersion de l'AAM dans diverses conditions environnementales et dans les différents environnements où on compte l'utiliser (milieux terrestres, d'eau douce et marins/estuariens)

iii) déterminer, le cas échéant, les possibilités, pour tout matériel génétique modifié d'un microorganisme génétiquement modifié (AAM génétiquement modifié), d'être transféré dans d'autres organismes ou de persister dans l'environnement.

Ces exigences de base permettent d'amasser les renseignements requis pour prévoir l'exposition possible à l'AAM d'organismes non visés, dans des conditions réelles d'utilisation. Ces renseignements contribuent à définir les paramètres environnementaux exigés en cas de besoin d'essais additionnels sur le terrain.

L'ARLA est consciente du fait que, dans certaines circonstances, il est peu commode ou il est difficile d'évaluer le devenir d'un AAM au laboratoire s'il faut créer des conditions inhabituelles pour figurer l'environnement dans lequel le produit devrait être employé ou dans lequel doit se produire l'exposition. Il faudra peut-être consulter l'ARLA de manière à choisir une démarche appropriée en vue des essais sur l'AAM en question.

Les études au laboratoire des microorganismes génétiquement modifiés et des AAM allogènes doivent se dérouler dans des installations de recherche aux conditions de confinement adéquates et qui emploient des méthodes d'élimination sûres. Les chercheurs doivent consulter *Les lignes directrices en matière de biosécurité en laboratoire* (2e édition, 1996, Santé Canada, Ottawa (Ontario), ISBN 0-662-24214-9) pour prendre connaissance des grandes orientations en matière de sécurité au laboratoire.

Partie 8.2.1 Essais sur des souches pures en culture

Les essais in vitro ou sur des souches pures sont nécessaires à la découverte des différents facteurs physiques et chimiques nécessaires à la survie et à la prolifération de l'AAM. Les études faites à partir de souches pures peuvent ne pas fournir une image tout à fait exacte de ces deux phénomènes dans l'environnement, mais il demeure qu'elles contribuent à en fixer les limites. Il faut normalement recueillir la majeure partie de ces renseignements en

vue de la production commerciale de l'AAM et le demandeur devrait pouvoir se les procurer facilement. Cependant, lorsqu'elles ne sont pas disponibles, il devra produire lui-même les données appropriées.

Lorsqu'il est établi que la survie, la prolifération ou la réplication de l'AAM sont limitées par certains facteurs physiques ou chimiques, le demandeur est tenu également de communiquer ce renseignement à l'ARLA.

Partie 8.2.2 Essais en microcosme

Les essais en microcosme permettent d'évaluer les interactions biotiques et abiotiques de l'AAM dans l'environnement où il est appliqué. On détermine ainsi la capacité de l'AAM de proliférer et de persister dans un milieu davantage représentatif de celui où il sera libéré. En outre, ces études peuvent donner une estimation du potentiel que le matériel génétique introduit dans un AAM soit transféré dans d'autres organismes ou qu'il persiste *ex vivo* dans l'environnement.

Afin d'étudier les effets possibles de produits ajoutés à une PC sur le devenir de l'AAM, il faut procéder à des essais en microcosme avec la PC. S'il est possible d'établir que les produits destinés à être ajoutés à la PC n'altéreront probablement pas le devenir de l'AAM dans l'environnement, le demandeur peut alors procéder aux essais en microcosme en utilisant la forme la plus commode de l'AAM. Toutefois, si une forme de l'AAM autre que la PC est utilisée pour ces essais, il faut justifier ce choix.

Les essais au laboratoire doivent être des simulations d'essais sur le terrain et leur objectif est d'évaluer le devenir de l'AAM dans différents milieux tels que les sols, la végétation, la litière de feuilles, l'eau et les sédiments. Le choix de milieux ainsi que de compartiments appropriés (c.-à-d. terrestres, d'eau douce ou marins/estuariens) à tester dépend du profil d'emploi et de la mobilité de l'AAM. Par exemple, l'application foliaire d'un AAM pourrait exiger la tenue d'études portant sur la végétation, le sol, la litière de feuilles, l'eau et les sédiments, tandis que l'application directe de l'AAM sur un sol dénudé pourrait n'exiger que la tenue d'études portant sur le sol seulement ou sur le sol, l'eau et les sédiments.

Les milieux utilisés pour les essais sur le devenir doivent provenir de chacune des écozones de pesticides auxquelles le produit testé est destiné (jusqu'à cinq). Les échantillons de milieux prélevés doivent être identiques à ceux des milieux utilisés pour les essais d'écotoxicologie. En outre, l'ARLA recommande de prélever et de manutentionner ces milieux de manière à les perturber le moins possible, particulièrement la fraction organique viable.

Différents facteurs environnementaux externes exercent une influence marquée sur le devenir d'un AAM, ou de tout matériel génétique introduit dans le cas d'un microorganisme génétiquement modifié. Certains de ces facteurs sont prédéterminés par le milieu (type de sol, pH, dureté de l'eau, salinité, etc.) alors que nous pouvons contrôler

ou gérer certains autres (température, humidité du sol, degré d'humidité, intensité et quantité de lumière, concentration de l'oxygène, vitesse d'écoulement de l'eau, etc.). Tous les facteurs doivent être ajustés ou modifiés pour recréer le plus possible les conditions moyennes observées *in situ* dans l'écozone où le produit doit être employé.

Dans la mesure du possible, il faut distribuer uniformément l'AAM dans le sol ou dans l'eau à une concentration équivalant à (la plus élevée des deux suivantes ou celle qui est réalisable) :

i) 10^6 unités actives de l'AAM par g de sol ou d'eau;
ii) 1000 fois la concentration de l'AAM prévue dans l'environnement immédiatement après l'application directe à la dose maximale figurant sur l'étiquette, dans une tranche de sol ou d'eau de 15 cm. S'il est impossible de distribuer uniformément l'AAM, il faut l'appliquer à la surface du milieu à une concentration équivalente à celles qui sont indiquées ci-dessus.

Partie 8.3 Études en serre

Pour faire le lien entre les essais au laboratoire et ceux sur le terrain, le demandeur peut souhaiter procéder à des recherches dans des conditions reproduisant les conditions extérieures, c.-à-d. en serre, pour se faire une meilleure idée du devenir de l'AAM.

La conception et l'exploitation des serres étant très variables, il arrivera, dans certaines circonstances, que des études en serre soient considérées comme l'équivalent d'essais à petite échelle sur le terrain; le cas échéant, des données environnementales pourront être exigées en vue de l'octroi d'un permis de recherche. L'ARLA déterminera dans chaque cas si ces données sont exigées; elle fondera sa décision sur le degré prévu d'exposition environnementale associé à la serre et sur le fait que l'AAM est un organisme indigène ou non dans l'écozone où la serre est implantée. Des données environnementales ne sont pas exigées pour des études en serre avec des AAM indigènes. Le demandeur est invité à se reporter à la section 5, partie 8.4, *Études sur le terrain*, pour prendre connaissance des exigences relatives aux données pour les essais à petite échelle, sur le terrain, et à se reporter au Projet de directive PRO93-05, intitulé *Lignes directrices pour les permis de recherche sur les antiparasitaires microbiens* (ou le document réglementaire le plus à jour), pour prendre connaissance des types de renseignements qui peuvent être exigés.

Partie 8.4 Études sur le terrain

Comme nous l'avons vu plus tôt, il peut être nécessaire de procéder à des essais sur le terrain dans le cas d'AAM qui s'attaquent à une vaste gamme d'hôtes, c.-à-d. qui s'attaquent aussi à des hôtes non visés, ou encore qui exercent d'importants effets nuisibles sur bon nombre d'espèces non visées d'importance écologique ou économique.

Les études sur le terrain qui portent sur le devenir de l'AAM dans l'environnement, à l'inclusion de tout matériel génétique modifié, dans le cas d'un microorganisme génétiquement modifié, doivent être réalisées en employant la PC. Elles doivent porter sur les aspects suivants du devenir dans l'environnement :

i) la prolifération ou la perte d'activité (jusqu'à des concentrations acceptables sur le plan environnemental);
ii) la persistance;
iii) la dispersion;
iv) le transfert et la persistance du matériel génétique modifié, le cas échéant.

Les études à petite échelle sur le terrain doivent être circonscrites à de petites parcelles dont la superficie totale est inférieure à 10 ha par écozone. Afin d'évaluer le devenir de l'AAM dans des conditions réelles d'emploi, il faut procéder à ces études dans les écozones où l'AAM doit être utilisé. Il peut se révéler nécessaire de passer à des études à plus grande échelle, mais pas avant que l'ARLA ait examiné les résultats des études à petite échelle sur le devenir et ceux des études d'écotoxicologie.

À ne pas perdre de vue qu'il faut souvent se procurer des permis de recherche pour la tenue d'études sur le terrain avec les AAM. Les chercheurs doivent consulter le Projet de directive PRO93-05, intitulé *Lignes directrices pour les permis de recherche sur les antiparasitaires microbiens* (ou le document réglementaire le plus à jour), pour prendre connaissance des données susceptibles d'être exigées au moment de demander un permis de recherche. Des données environnementales sont souvent exigées pour l'octroi de permis de recherche portant sur des AAM allogènes ou génétiquement modifiés, mais dans le cas des AAM indigènes dans la zone à laquelle ils sont destinés, ces données sont exigées seulement lorsqu'on prévoit d'appliquer l'AAM par aéronef ou à grande échelle.

Partie 9 Écotoxicologie

a) Objet

La partie 9 stipule quelles données sont exigées en vue de l'estimation des dangers possibles pour l'environnement que peut présenter un microorganisme ayant des propriétés antiparasitaires et qui est soumis au processus d'homologation. Précisément, l'ARLA exige la tenue d'essais écotoxicologiques afin de découvrir l'existence de possibles effets nocifs des AAM et des constituants ajoutés (c.-à-d. des produits de formulation) contenus dans les PC, sur de grands groupes d'organismes non visés tels que les oiseaux, les mammifères, les poissons, les arthropodes, les invertébrés autres que les arthropodes, les microorganismes et les végétaux. Ces effets nocifs peuvent être décrits en termes d'infectivité, de pouvoir pathogène ou toxique et d'hypersensibilité. L'infectivité décrit la capacité d'un AAM d'envahir un organisme, de s'y maintenir à l'état viable ou d'y proliférer, avec ou sans manifestation pathologique. Le pouvoir pathogène ou toxique s'exprime en termes de lésions directes subies par un organisme, et ayant un caractère aigu, subaigu ou chronique, attribuables à l'action de l'AAM ou de ses

toxines. L'hypersensibilité fait référence au potentiel d'un AAM de causer de graves lésions tissulaires localisées résultant de la réaction immune à une exposition.

b) Approche adoptée pour les essais

Le territoire canadien a été découpé en cinq écozones distinctes qui correspondent aux grandes régions agricoles et forestières où des antiparasitaires microbiens sont les plus susceptibles d'être appliqués (se reporter à l'annexe VII, *Écozones des pesticides microbiens au Canada*). Ces écozones sont déterminées essentiellement par la diversité naturelle; elles ne respectent pas les limites des provinces et des territoires et elles s'étendent jusque dans le Nord des États-Unis. L'ARLA considère que leurs limites constituent des zones de transition plutôt que des lignes de démarcation distinctes. L'ARLA emploie les écozones pour déterminer l'importance et la nature des essais à caractère environnemental exigés en vue de l'homologation et de travaux expérimentaux sur le terrain. Par exemple, on juge qu'un microorganisme est jugé être indigène s'il a été isolé dans les écozones où on entend l'employer ou si sa présence y est confirmée. À l'inverse, on juge qu'un microorganisme est allogène s'il n'a pas été isolé dans les écozones où on entend l'employer ou si sa présence n'y est pas confirmée.

Les microorganismes génétiquement modifiés comprennent ceux qui ont fait l'objet de manipulations génétiques in vitro. L'ARLA les classe généralement avec les microorganismes allogènes.

Une démarche à quatre niveaux pour les essais à caractère environnemental des insecticides microbiens est l'une des caractéristiques de l'ensemble des exigences contenues dans la présente directive, qui porte sur l'écotoxicologie et sur les essais sur le devenir dans l'environnement. L'annexe VIII, *Niveaux pour la vérification de l'écotoxicologie et du devenir dans l'environnement*, l'annexe IX, *Exigences pour la vérification de l'écotoxicologie et du devenir dans l'environnement*, ainsi que l'annexe X, *Essais toxicologiques sur des organismes non visés*, présentent en détail ce plan d'essais par niveaux.

La première demande d'homologation présentée par le demandeur doit répondre à toutes les exigences relatives aux essais qui sont prévues au niveau I. Il faut donc procéder à des essais de toxicité aiguë sur des grands groupes taxonomiques auxquels appartiennent les organismes non visés (sept au maximum). Au niveau II, ce sont des essais sur le devenir dans l'environnement (persistance et dispersion) ainsi que des essais additionnels de toxicité aiguë avec les AAM. Au niveau III, il faut procéder à des essais de toxicité chronique, c.-à-d. à des essais portant sur l'ensemble du cycle évolutif et à des essais à multiples doses (toxicité) visant à déterminer les seuils de toxicité (p. ex., CL_{50} ,DL_{50}). Au niveau IV, il faut procéder sur le terrain aux essais sur la toxicité et sur le devenir dans l'environnement. Lorsque des résultats préoccupants sont observés au premier niveau, il est possible que des renseignements appropriés soient exigés au niveau II, et ainsi de suite.

En général, lorsque d'importants effets nocifs ayant pour origine un AAM allogène dans l'écozone où on entend l'employer, sont observés au premier niveau sur des organismes non visés, il faut procéder, au deuxième niveau, aux essais sur l'écotoxicologie et sur le devenir de l'AAM dans l'environnement. On veut ainsi déterminer les effets de l'AAM sur des espèces vulnérables non visées, qui y sont exposées à des concentrations moins élevées que celles employées au niveau I, et déterminer le devenir de l'AAM au laboratoire ou dans des conditions réelles d'utilisation. Pour les AAM indigènes qui exercent d'importants effets nocifs au premier niveau sur des organismes non visés, il faut procéder, au deuxième niveau, aux essais sur l'écotoxicologie, mais pas sur le devenir de l'AAM indigène. Ceux sur le devenir sont exigés seulement lorsque, sur le terrain ou dans des conditions réelles d'utilisation, d'importants effets nocifs sont observés sur des organismes non visés lors des essais sur la toxicité au deuxième niveau. Dès qu'un AAM exerce d'importants effets nocifs sur des organismes non visés au deuxième niveau, il faut procéder aux essais d'écotoxicologie du niveau IV pour déterminer si les effets nocifs observés se manifestent également dans les conditions réelles d'utilisation. Les essais de toxicité du niveau III sont réservés uniquement aux AAM allogènes qui exercent d'importants effets nocifs sur des organismes non visés au deuxième niveau.

c) Justification

Lorsqu'un AAM est appliqué, il est souvent répandu en abondance sur les constituants biotiques et abiotiques de la zone ou de l'environnement ciblés. Il est logique de penser qu'il sera disséminé aussi hors de la cible, dans des environnements avoisinants, au cours de l'application et après, soit par dérive, soit par entraînement dans l'eau de ruissellement et peut-être par lessivage. Il s'ensuit que l'exposition à l'AAM d'organismes non visés risque d'être supérieure à ce qu'elle serait dans des conditions naturelles, en termes du nombre d'organismes non visés et du nombre d'espèces différentes qui y sont exposés, ainsi qu'en termes de concentration de l'AAM auquel les organismes non visés, pris individuellement, sont exposés.

L'emplacement de traitement prévu, et la probabilité de l'exposition de certains organismes non visés, détermineront essentiellement la portée des essais écotoxicologiques exigés dans le cas des AAM au premier niveau. On tient compte aussi du profil d'emploi de l'AAM dans le choix des groupes et des espèces non visés à tester, mais on fait peu de distinction entre les applications terrestres et les applications aquatiques, quant à la probabilité d'exposition, car certaines utilisations terrestres risquent de nuire aux écosystèmes aquatiques à cause de la dérive, du ruissellement ou du lessivage.

Par conséquent, il faudra faire montre de beaucoup de prudence pour se servir du profil d'emploi proposé comme critère de l'importance à accorder aux essais toxicologiques à caractère environnemental. Par exemple, de nombreux profils d'emploi entraînent manifestement l'application directe du produit sur des écosystèmes aquatiques, p. ex., pour lutter contre les moustiques ou contre certains poissons nuisibles, ou encore pour

éliminer certaines plantes aquatiques. Il existe cependant des cas d'applications terrestres moins clairs ou limitrophes qui peuvent aussi passer pour des applications en milieu aquatique. Ici, on pense notamment aux applications en milieu forestier, dans les fossés de drainage, sur les berges et sur des cultures en partie aquatiques. L'application à grande échelle à des cultures importantes pourrait aussi justifier l'adoption d'un protocole d'essais plus complets si les cultures poussent à proximité de masses d'eau. Dans les cas limitrophes, la distinction entre les applications terrestres et les applications aquatiques se fait au cas par cas.

d) Renseignements généraux

i) **Microorganismes génétiquement modifiés :** Relativement à l'emploi de PC contenant des microorganismes génétiquement modifiés, et conformément à la section 5, partie 8, *Devenir dans l'environnement,* les exigences en matière de données écotoxicologiques sont semblables à celles exigées pour les AAM qui contiennent des microorganismes allogènes.

ii) **Sélection d'organismes non visés en vue des essais :** Les organismes non visés sont choisis pour les essais principalement en fonction de caractéristiques connues, de la spécificité, c.-à-d. de l'éventail des hôtes, et du profil proposé d'emploi de l'AAM. C'est pourquoi l'ARLA n'est pas en mesure d'indiquer des espèces précises et de donner des nombres précis d'organismes non visés à soumettre aux essais pour chacun des AAM. Il est vivement recommandé de tenir avec l'ARLA des consultations préalables à la demande d'homologation avant d'entreprendre les essais de toxicité sur des organismes non visés. Ces consultations aideront le demandeur à identifier et à choisir des organismes non visés à soumettre à des essais. Le demandeur doit tenir compte des critères suivants de sélection, avant la consultation. Cela devrait le guider dans la sélection de groupes d'organismes non visés auxquels il pourrait avoir à faire appel en vue de l'évaluation des risques toxicologiques associés à l'AAM.

En premier lieu, il faut se pencher sur les caractéristiques de l'AAM et sur tous ses effets nocifs connus. Par exemple, lorsqu'on sait ou qu'on suspecte que l'AAM produit des toxines ou qu'il est pathogène, il faut se tourner, dans son choix d'espèces à tester, vers celles les plus sujettes à être des hôtes. Lorsque rien ne laisse présager qu'un AAM est pathogène, mais que cet organisme a une étroite parenté avec d'autres espèces, appartenant peut-être au même genre, dont le pouvoir pathogène est établi, il faut se tourner, une fois encore, vers les espèces les plus sujettes à être des hôtes. Dans le choix de celles-ci, il faut adopter une approche de sélection taxonomique « centrifuge » de manière à identifier les espèces canadiennes à tester qui sont le plus étroitement apparentées à un hôte connu. De cette façon, le premier groupe choisi d'organismes non visés est celui d'organismes ayant une étroite parenté phénétique, c.-à-d. phénotypique ou génotypique, ou encore phylogénétique, c.-à-d. évolutive, avec l'organisme nuisible ou l'organisme hôte, suivis d'organismes dont la parenté est moins directe. Par exemple, les premiers des organismes non visés qui sont choisis en

vue des essais proviendraient d'espèces appartenant au même genre que l'organisme visé; ensuite, on élargirait les essais à des espèces non visées provenant de la même famille, du même ordre, etc. que l'organisme visé. Il se peut que, dans certains cas, les études cherchant à déterminer la gamme d'hôtes, effectuées par le demandeur en vue de répondre aux exigences relatives aux données sur la valeur de la partie 10, *Détermination de la valeur* (voir à la section 5, partie 10) puissent répondre aux exigences relatives aux essais initiaux sur des organismes non visés. Dans le cas des organismes génétiquement modifiés, c.-à-d. des AAM modifiés au moyen de techniques génétiques classiques comme la mutagénèse provoquée par un agent chimique, la conjugaison ou la transduction, ou modifiés in vitro ou par manipulation génétique, le choix des espèces retenues pour les essais doit reposer sur des caractéristiques des microorganismes parentaux ainsi que sur le matériel génétique modifié.

Parmi les organismes non visés choisis pour les essais, il faut une représentation des espèces taxonomiquement apparentées qui répondent à au moins un des critères généraux suivants.

Ce sont des organismes :

- qu'on suspecte ou sait être susceptibles d'être infectés par l'AAM;
- qui sont vulnérables à des organismes pathogènes étroitement apparentés à l'AAM, sur le plan taxonomique;
- qui sont semblables à l'organisme visé sur le plan morphologique, physiologique ou biochimique, c.-à-d. possédant des traits reconnus pour leur importance dans le choix ou l'acceptation de l'hôte.

S'il n'y a pas de raison de suspecter que l'AAM ou que ses proches parents sont pathogènes ou susceptibles de produire des toxines, les espèces à tester doivent être choisies en fonction de la zone où l'AAM doit être utilisé et de son profil d'emploi. Il faut porter une attention particulière aux espèces non visées étroitement apparentées à l'hôte visé et dont on sait ou croit qu'elles peuvent être trouvées dans les écozones où l'AAM est destiné à être appliqué (se reporter à l'annexe VII, *Écozones des pesticides microbiens au Canada*). S'il existe des espèces non visées visiblement sujettes à être exposées à l'AAM à de fortes concentrations, p. ex., parce qu'elles se nourrissent de l'hôte visé qui serait infesté par l'AAM, il faut envisager de les soumettre aux essais.

Enfin, il peut être nécessaire de tester l'AAM sur des espèces représentatives de certains, sinon tous les sept grands groupes d'organismes dont il est question dans la partie traitant des *Essais toxicologiques sur des organismes non visés.* La plupart des organismes recommandés appartenant aux sept groupes sont en général répandus partout dans le Canada; ils ont de l'importance sur le plan écologique ou sur le plan économique et ils ont servi à estimer les effets de différents facteurs d'agression du milieu. Au lieu de données produites à partir de

l'AAM, l'ARLA pourra accepter des données existantes ou de remplacement ainsi que des demandes d'exemption fondées sur de solides principes scientifiques. Le demandeur est invité à consulter les sections xii) et xiii) intitulées *Données existantes et données de remplacement*, et *Exemptions*, pour plus de renseignements.

iii) **Méthodes d'essai :** La conception de méthodes d'essai appropriées est fonction des caractéristiques de l'AAM et du profil d'emploi prévu. Il faut traiter un nombre d'organismes d'essai suffisant pour constituer des groupes témoins, pour l'analyse statistique et l'interprétation des résultats, ainsi que pour permettre le sacrifice du nombre requis de sujets à différents intervalles afin de déterminer l'infectivité de l'AAM, le cas échéant. Le nombre d'organismes composant chacun des groupes d'essai dépend de l'espèce à soumettre aux essais, de la durée prévue de l'étude, du niveau et du fait qu'un groupe ou de multiples groupes doivent être traités. Par exemple, les essais au niveau I sur un groupe unique ou visant à déterminer le danger maximal sur des arthropodes aquatiques, p. ex., *Daphnia magna*, nécessitent ordinairement 50 arthropodes, tandis que les essais au niveau III sur de multiples groupes ou des essais à multiples doses ou sur des groupes multiples n'en nécessitent qu'une vingtaine par groupe.

Avec les AAM pathogènes, le demandeur peut s'inspirer des méthodes de détermination du pouvoir pathogène pour collecter les données d'essai. Le choix précis de la méthode applicable doit correspondre aux conditions d'infectivité pour l'organisme pathogène et pour l'hôte, et la méthode doit permettre la détection des signes d'infection et des symptômes de maladies. Lorsque l'AAM n'est pas pathogène, le demandeur peut s'inspirer des méthodes normalisées de détermination de la toxicité destinées aux agents antiparasitaires chimiques pour collecter les données d'essai. Les conditions créées en vue de l'application de la méthode d'essai doivent optimiser la probabilité de détecter un effet nocif, conformément à la notion de détermination du danger maximal.

Les pratiques de laboratoire appliquées à la production des données doivent être conformes à la directive DIR98-01 de l'ARLA, *Bonnes pratiques de laboratoire.*

iv) **Substance à l'essai :** L'AAM peut être appliqué dans de nombreuses combinaisons de formes naturelles existantes. Il est nécessaire de déterminer la forme et la pureté de l'AAM à tester en vue de l'homologation de chacune des MAQT et des PC formulées. En général :

- L'AAM dont il faut tester les effets sur des organismes non visés doit être identique dans la forme, équivalent par son stade évolutif et équivalent phénotypiquement et génotypiquement au produit présenté pour homologation et caractérisé dans la partie *2, Caractérisation et analyse du produit*, et testé dans toutes les autres parties de cette directive.

- La substance à l'essai doit provenir d'un même lot pendant toute la durée des études. Si cela est impossible, tous les lots de la substance à examiner doivent être le plus parfaitement identiques possible.

En outre, la forme de l'AAM à tester dépend en partie du niveau de l'essai. En général, la PC est la substance à employer de préférence pour tous les niveaux où la toxicité est examinée. Cependant, des doses ou des concentrations de provocation élevées sont recommandées aux niveaux I et II, et à un moindre degré au niveau III, et l'ARLA reconnaît qu'il n'est pas toujours possible d'employer la PC. Par conséquent, la MAQT de l'AAM peut être employée pour les essais prévus aux niveaux I, II et III. En outre, toute substance, comme des adjuvants et des produits de formulation, utilisée pour accentuer la virulence ou la toxicité de l'AAM doit être testée en même temps que la MAQT. Il faut utiliser uniquement la PC pour les essais du niveau IV sur le terrain ou ceux qui les simulent. Lorsque la MAQT de l'AAM et que la PC sont identiques, on peut cependant procéder aux essais du niveau IV en utilisant la MAQT de l'AAM.

v) **Âge des organismes soumis aux essais :** De manière à optimiser la probabilité de détecter un effet nocif, il faut utiliser, pour les essais, des sujets au stade le plus vulnérable de leur cycle évolutif. Dans le cas des oiseaux, des mammifères et des poissons, il existe des différences physiologiques et immunologiques assez marquées entre les sujets jeunes et les sujets mûrs pour conclure que les jeunes animaux sont davantage susceptibles aux infections et peut-être aux effets des toxines produites par un AAM. Par conséquent, conformément à l'approche fondée sur le danger maximal appliquée aux essais du niveau I, il est recommandé d'employer des oiseaux, des mammifères et des poissons jeunes.

Dans le cas des arthropodes, des invertébrés autres que des arthropodes et des végétaux, le choix de sujets aux stades évolutifs les plus susceptibles d'être exposés, ou d'être les plus vulnérables, à l'AAM est préférable à un stade évolutif désigné arbitrairement. Par conséquent, il faut traiter les espèces testées appartenant à des groupes non visés au moment où elles risquent le plus d'être exposées, sur le terrain, ou au moment où elles risquent le plus d'être vulnérables.

vi) **Méthodes de détection de l'AAM :** On peut avoir recours à différentes méthodes pour détecter l'AAM. La méthode choisie doit être adaptée à l'organisme (qu'il s'agisse, p. ex., de bactéries ou de champignons), et au mode d'action de l'AAM. Le calcul de la mortalité peut être utile pour les essais de toxicité tandis que, pour les essais portant sur l'infectivité, il faut souvent faire appel à des méthodes perfectionnées d'évaluation si l'on veut détecter des effets pathogènes sublétaux. Il faut parfois appliquer des méthodes sérologiques ou fondées sur l'examen de l'acide nucléique.

vii) **Concentrations maximales de provocation :** La concentration des AAM appliqués et de leurs toxines peut s'élever dans l'environnement, par la multiplication des AAM, comme chez l'hôte et chez des organismes non visés et vulnérables, sous les mécanismes de l'infection ou de la prédation. Au niveau I, les organismes servant aux essais doivent être exposés à une concentration de danger maximal ou à une concentration maximale de provocation (CMP) de l'AAM. Généralement, afin de tester la toxicité sur la plupart des organismes non visés, et pour déterminer la CMP, on multiplie par un certain facteur de sécurité la quantité de l'AAM ou de sa toxine, quantité qu'on estime être présente à la suite de l'application de la dose maximale recommandée sur l'étiquette. Cependant, pour mesurer la toxicité chez l'oiseau, la CMP est fonction d'un certain facteur de sécurité déterminé en partie par la voie d'administration et par la concentration de l'AAM dans la MAQT.

On prévoit cependant que, dans la plupart des cas, il devrait être suffisant de n'employer qu'une seule concentration d'essai, c.-à-d. la CMP, pour évaluer les effets nocifs. Lorsque aucun effet nocif n'est observé à la CMP, il est généralement inutile de procéder à des essais à des concentrations inférieures.

Dans tous les cas, il faut justifier le choix des concentrations appliquées.

viii) **Voies d'exposition :** Les voies d'exposition sont précisées dans les lignes directrices relatives à chacun des essais. Lorsque le pesticide est infectieux, il faut traiter les organismes non visés et servant aux essais en empruntant la voie d'exposition le plus susceptible de provoquer l'infection. Autrement, il faut traiter ces organismes par la (ou les) même(s) voie(s) d'exposition que celles estimées être les plus importantes dans l'environnement. Par exemple, pour choisir la voie d'exposition la plus appropriée dans le cas des oiseaux, il faut envisager l'ingestion et l'inhalation.

ix) **Durée des essais :** Différents facteurs, notamment le mode d'action du pesticide, régissent la durée d'observation requise suite à l'exposition à l'AAM d'un organisme non visé, d'où la difficulté de fixer une durée uniforme dans des lignes directrices. Celles-ci prévoient que la durée générale de la plupart des essais du niveau I soit d'une trentaine de jours. Avec la plupart des AAM, ce délai doit suffire à l'incubation, à l'infection et à la manifestation des effets nocifs chez les organismes soumis aux essais.

Quant à la détermination de l'infectivité, il faut tenir compte, pour déterminer la durée d'observation, de la possibilité d'un délai plus long pour qu'une infection se produise et se manifeste dans l'organisme. Il est parfois difficile de faire l'élevage de certaines espèces testées, notamment les arthropodes; il peut être nécessaire d'ajuster la durée des essais en conséquence. Pour faire la preuve que l'AAM n'exerce pas d'effet nocif, le demandeur doit, dans tous les cas, choisir une période d'observation lui permettant d'établir clairement que les organismes

d'essai ne subissent pas d'effets nocifs de l'AAM et que, quant aux essais portant sur l'infectivité, le nombre d'AAM s'abaisse constamment chez l'organisme testé; c.-à-d. qu'il faut montrer l'existence évidente d'une courbe d'élimination de l'AAM chez ces hôtes. Lorsque le demandeur peut prouver clairement que l'AAM n'a pas d'effet, ce qui comprend la possibilité d'une infection sans signes manifestes, la période d'observation stipulée peut être réduite.

x) **Groupes témoins :** Pour tous les essais, il faut établir le lien entre le degré d'activité de l'AAM et son efficacité comme pesticide en procédant à des essais parallèles où des organismes visés ou des hôtes sont exposés à l'AAM; ce sont des témoins positifs. Ou encore, l'activité de l'AAM, exprimée en termes de viabilité, peut être évaluée par une autre technique, p. ex., sa culture sur un milieu synthétique. Dans un cas comme dans l'autre, l'activité de l'AAM à examiner dans chaque essai doit être au moins égale à celle de l'AAM contenu dans la PC à homologuer. Faute de témoins positifs, la validité des résultats négatifs sur des organismes non visés sera mise en doute.

Pour tous les essais, il faut créer un groupe témoin négatif, non traité, de l'organisme non visé, parallèlement au groupe d'essai et aux témoins positifs. Des témoins additionnels peuvent être requis selon le groupe non visé soumis aux essais. Dans le cadre des essais sur des oiseaux et des mammifères, on doit établir un groupe témoin concomitant qui est exposé à la matière active inactivée de manière à préserver l'intégrité des parois cellulaires. Dans le cas des oiseaux auxquels le produit est administré par la voie pulmonaire, il faut créer un groupe témoin de deux oiseaux non traités et exposés par contact, qu'on place dans l'enclos des sujets traités pour voir si l'AAM est transmissible par contact. Pour les essais d'AAM herbicides sur des végétaux non visés, il faut également constituer un groupe témoin additionnel, c.-à-d. de l'organisme visé non traité.

Dans tous les cas, les organismes sont attribués aléatoirement au groupe d'essai ou aux groupes témoins, de manière à éviter toute erreur systématique.

xi) **Présentation des résultats :** Il appartient au demandeur de présenter toutes les études pertinentes exigées par l'ARLA afin qu'elle puisse évaluer les dangers possibles que l'AAM puisse poser pour les organismes non visés. Pour chaque étude présentée, en outre, il doit fournir une description complète et précise des méthodes d'essai appliquées ainsi que toutes les données et les analyses pertinentes des résultats dont l'ARLA peut se servir pour se former son propre jugement.

xii) **Données existantes et données de remplacement :** Pour étayer sa demande d'homologation, le demandeur peut présenter des études originales effectuées par lui ou sous sa direction qui emploient comme AAM un microorganisme semblable ou taxonomiquement apparenté. Les AAM ne peuvent être considérés comme semblables que s'ils sont taxonomiquement équivalents et que si leurs

gammes d'hôtes sont comparables. Certaines différences au niveau de la gamme d'hôtes sont admissibles pourvu qu'elles soient attribuables à des facteurs de virulence plutôt qu'à la spécificité de l'hôte. Lorsqu'il présente des résultats d'essais obtenus avec un autre AAM en vue de l'homologation, le demandeur doit faire la preuve que l'AAM employé dans la formulation à homologuer se comporterait, quant à ses effets, de manière identique à l'AAM employé dans l'étude présentée.

Il existe peut-être, dans des articles déjà publiés, des données sur les effets, chez certains organismes non visés, de microorganismes étroitement apparentés à l'AAM à homologuer. Le demandeur peut présenter de telles données pour étayer sa demande d'homologation de l'AAM. Bref, il n'est peut-être pas obligé de procéder à ses propres essais avec l'AAM lorsque des études déjà publiées satisfont aux exigences fixées pour les essais. Toutefois, ces études doivent être suffisamment complètes pour permettre la tenue d'une analyse détaillée des méthodes employées et des résultats de la recherche effectuée. Le demandeur doit être conscient, lorsqu'il présente des études déjà publiées, que l'ARLA peut lui demander des renseignements additionnels ou complémentaires sur les effets de tout additif, p. ex., des adjuvants ou d'autres produits de formulation ajoutés à la PC afin d'accroître la virulence ou la toxicité de l'AAM. Il doit être conscient que l'ARLA ne considérera pas que l'absence d'études répondant à une exigence précise relative aux essais constitue la preuve que l'AAM n'exerce pas d'effet nocif sur le groupe d'organismes non visés en cause, peu importe les renseignements fournis à l'appui de l'homologation.

xiii) **Exemptions :** Les exigences en matière de données qui figurent à la section 5, partie 9, *Écotoxicologie*, s'appliquent à une vaste gamme d'AAM ayant diverses propriétés biologiques, tels que des virus, des bactéries, des champignons, des protozoaires, des algues, etc. Elles peuvent ne pas toujours convenir à tous les AAM. Certains d'entre eux peuvent avoir des caractéristiques inhabituelles ou un profil d'emploi atypique tels que certaines données requises ne pourraient être produites ou encore n'aideraient pas à l'évaluation des dangers associés à l'AAM étudié. Le demandeur peut demander qu'une exigence relative à des données soit supprimée lorsqu'elle paraît être non appropriée à l'évaluation de l'AAM ou de la PC à homologuer. Le demandeur doit adresser par écrit sa demande d'exemption à l'ARLA. Il doit indiquer spécifiquement quelle exigence relative à des données est visée par l'exemption, expliquer pourquoi il faudrait lever cette exigence, décrire les tentatives de produire les données qui se sont soldées par un échec, fournir tous les renseignements pertinents et, le cas échéant, proposer d'autres manières de se procurer les données exigées pour évaluer les préoccupations à l'origine de l'exigence. L'ARLA étudie les demandes écrites spécifiques qui lui sont adressées et accorde les exemptions au cas par cas.

xiv) **Lignes directrices relatives à la biosécurité :** L'étude au laboratoire ou en serre d'AAM allogènes dans l'écozone où est situé le laboratoire ou la serre, ou encore de microorganismes génétiquement modifiés, doit se dérouler dans des installations de recherche aux conditions de confinement adéquates et qui emploient des méthodes d'élimination adéquates. Les chercheurs doivent consulter *Les lignes directrices en matière de biosécurité en laboratoire* (2e édition, 1996, Santé Canada, Ottawa (Ontario), ISBN 0-662-24214-9) pour prendre connaissance des grandes orientations en matière de sécurité au laboratoire.

e) Essais par niveau

Les essais servant à mesurer les effets sur les organismes non visés doivent se faire par niveaux (se reporter à l'annexe IX, *Exigences pour la vérification de l'écotoxicologie et du devenir dans l'environnement*, et à l'annexe X, *Essais toxicologiques sur des organismes non visés*). La section intitulée *Essais sur des organismes non visés* présente la stratégie générale présidant aux essais sur chacun des grands groupes d'organismes non visés. Il est recommandé de consulter l'ARLA à la fin des essais demandés à chacun des niveaux puisque la nécessité de procéder à des essais à un niveau supérieur dépend des résultats obtenus au niveau inférieur.

i) **Niveau I :** Pour les essais sur la toxicité au niveau I, il faut exposer les organismes non visés à une CMP de l'AAM qui maximise la probabilité d'infection ou d'effets toxiques/pathogènes. La CMP de la substance à l'essai ainsi que la voie d'exposition devraient varier selon les grands groupes d'organismes non visés à soumettre aux essais.

Il faut procéder à des observations régulières des groupes pour enregistrer la mortalité et pour relever les effets comportementaux nocifs, pathogènes ou toxiques. Il faut pratiquer une autopsie à l'oeil nu, procéder à un examen histopathologique et cultiver et isoler les organismes à partir des tissus exposés et d'autres organes ou tissus manifestant des signes d'anomalies anatomiques ou physiologiques chez les sujets touchés par les essais. Lorsqu'on sait ou qu'on soupçonne une préférence du microorganisme pour certains tissus, il faut examiner ces tissus, peu importe que des effets anatomiques ou physiologiques soient observés ou non. À la conclusion de l'étude, il faut examiner un échantillon représentatif des organismes non visés qui ont survécu aux essais pour déterminer s'ils ont subi des effets nocifs ou non de l'AAM sans manifester de signes d'effets nocifs.

Lorsque des effets nocifs importants sont observés au niveau I, il faut procéder aux essais sur l'écotoxicologie du niveau II. Lorsque l'AAM est allogène dans les écozones auxquelles on le destine, il faut procéder, en outre, à des essais sur le devenir dans l'environnement (se reporter à la section 5, partie 8, *Devenir dans l'environnement*). En général, les essais prévus aux niveaux supérieurs ne sont pas

exigés s'il n'y a pas d'effets nocifs importants observés au niveau I. Toutefois, d'autres essais peuvent être exigés s'il est établi qu'il existe un danger potentiel pour des espèces non visées et soumises aux essais malgré l'obtention de résultats négatifs au niveau I. Du fait que des AAM à l'origine d'importants effets nocifs au niveau II sur certaines espèces non visées peuvent faire courir un risque inacceptable, l'ARLA n'exige pas automatiquement la tenue d'essais aux niveaux III et IV lors de la présentation initiale d'une demande d'homologation, mais elle peut le faire après l'examen initial des résultats aux essais des niveaux I et II.

ii) **Niveau II :** En général, des essais sur la toxicité au niveau II sont exigés lorsque des AAM s'attaquent à une vaste gamme d'hôtes ou sont à l'origine d'importants effets nocifs apparus chez des organismes non visés de grande importance écologique ou économique lors des essais du premier niveau. Il peut parfois suffire d'un effet nocif à ce niveau sur une seule espèce importante, comme l'abeille domestique, pour déclencher la tenue d'essais au niveau II; dans d'autres cas, par ailleurs, il peut falloir observer des effets nocifs sur un grand nombre d'espèces non visées, que l'on suppose de moindre importance, pour déclencher ces essais. Bref, les essais sur l'écotoxicologie au niveau II sont exigés dans certains cas seulement. Il est recommandé de consulter l'ARLA avant de passer du niveau I au niveau II.

Les essais sur l'écotoxicologie du deuxième niveau doivent être exécutés sur toute espèce non visée ayant subi des effets nocifs de l'AAM administré à la CMP au niveau I. Au niveau II, les exigences stipulent la concentration de l'AAM à employer pour provoquer les organismes; dans la plupart des cas, elle est inférieure à la CMP appliquée dans les essais du niveau I. Toutefois, il arrive que la concentration de provocation au niveau II soit identique à ce qu'elle était au niveau I. C'est le cas, p. ex., lorsqu'on offre à des sujets des cibles infectées au degré maximal (exposition par la voie alimentaire), ou que la CMP est appliquée par voie intraveineuse ou intrapéritonéale. Il n'est pas nécessaire de procéder aux essais sur l'écotoxicologie du niveau II pour les voies d'exposition où la concentration de provocation employée au niveau II devrait être la même que celle du niveau I.

Les essais sur l'écotoxicologie au niveau I déterminent en outre s'il faut pratiquer aussi les essais sur le devenir dans l'environnement au niveau II, ainsi que leur importance, le cas échéant. S'il faut procéder à ces derniers, ils ne portent que sur les AAM allogènes dans les écozones où l'on compte les utiliser, conformément à la section 5, partie 8, *Devenir dans l'environnement*.

On trouve préoccupant le danger pour l'environnement qui est associé aux AAM allogènes lorsque :

- les études écotoxicologiques du niveau II indiquent l'existence d'une vaste gamme d'hôtes ou encore d'importants effets sur des organismes non visés de grande importance écologique ou économique;
- les études sur le devenir dans l'environnement (partie 8) révèlent que l'AAM est persistant ou dispersif.

iii) **Niveau III :** Des essais sont exigés au niveau III dans le cas d'AAM allogènes qui ont d'importants effets nocifs sur des organismes non visés et soumis aux essais du niveau II.

Les AAM indigènes sont exemptés des essais qui ont lieu au niveau III même s'ils sont à l'origine d'effets nocifs observés sur des organismes au niveau II. S'il faut procéder à des essais au troisième niveau sur un AAM allogène, il faut sélectionner un nombre restreint, mais représentatif d'espèces atteintes par l'AAM au cours des essais du niveau II.

Les exigences fixées pour les essais au niveau III comportent deux volets : en premier lieu, il faut une étude à de multiples doses sur la toxicité pour déterminer la relation dose-réponse, p. ex., la CL_{50}, entre l'AAM et l'organisme soumis aux essais. Ensuite, il faut une étude chronique ou portant sur le cycle évolutif qui évalue les effets à long terme d'une exposition à l'AAM à de faibles concentrations.

Dans la première de ces études, la valeur de référence cherchée doit refléter l'activité pesticide de l'AAM, c.-à-d. que si l'AAM produit une toxine et qu'il est peu ou pas infectieux, le résultat cherché approprié serait la mort des sujets. Cependant, si l'AAM est pathogène, la symptomatologie apparente constitue un résultat cherché plus approprié. Selon le mode d'action de l'AAM, les données produites par les essais du niveau III devraient permettre d'établir la DL_{50} ou la CL_{50}, soit la dose ou la concentration nécessaire pour tuer 50 % des organismes soumis aux essais, ou encore la DE_{50} ou la CE_{50}, soit la dose ou la concentration nécessaire pour que se manifeste une symptomatologie apparente chez 50 % des organismes soumis aux essais. L'ARLA est bien consciente de la difficulté de déterminer précisément une DL_{50}, une CL_{50}, une DE_{50} ou une CE_{50} pour la plupart des AAM pathogènes, parce que les données produites risquent peu de se conformer à une courbe dose-réponse caractéristique des agents antiparasitaires chimiques. C'est pourquoi les données fixant la valeur de l'une de ces concentrations à un niveau supérieur à la concentration de provocation du niveau II seraient souvent adéquates aux fins de l'estimation des risques associés à des AAM pathogènes. Il est toutefois à prévoir que, dans le cas des AAM qui produisent une toxine pesticide, il doit apparaître une relation dose-réponse caractéristique; on peut alors déterminer les valeurs définitives prises par la DL_{50},

la CL_{50}, la DE_{50} ou la CE_{50} avec un intervalle de confiance qu'il reste à déterminer.

Avec les essais de toxicité chronique, il faut déterminer l'effet de l'AAM sur l'ensemble du cycle évolutif de l'organisme non visé qui sert aux essais ou à différentes étapes de celui-ci, ainsi que le potentiel de transmission de l'AAM à sa descendance.

Pour les essais de toxicité chronique sur certaines espèces non visées, il faut passer par une voie d'exposition différente de celles utilisées aux niveaux I et II. Dans le cas des oiseaux, par exemple, il serait approprié de choisir le régime alimentaire comme voie d'exposition. En outre, la concentration d'exposition doit être inférieure à celles qui ont été employées au niveau II. Pour la plupart des essais chroniques, la concentration de provocation doit être équivalente à la concentration du résidu prévu immédiatement après l'application directe de l'AAM à la concentration maximale indiquée sur l'étiquette.

iv) **Niveau IV :** Il est nécessaire de passer aux essais sur le terrain, simulés ou réels, d'AAM indigènes et allogènes lorsque des effets nocifs sont observés sur des organismes non visés au niveau II. Les études du niveau IV doivent comprendre des essais à petite échelle sur le terrain, en milieu terrestre ou aquatique, pour voir s'il se produit des effets nocifs sur des organismes non visés et vulnérables dans des conditions opérationnelles. Il faut utiliser la PC, et les concentrations d'exposition doivent être équivalentes à la dose maximale recommandée sur l'étiquette du produit.

f) Essais sur des organismes non visés

Partie 9.1 Sommaire

Partie 9.2 Oiseaux

Les oiseaux non visés sont susceptibles d'être exposés à l'AAM le plus ordinairement par la voie orale, p. ex., s'ils se nourrissent d'aliments infectés comme des insectes, ou par le système respiratoire, à la suite de la dérive du nuage de pulvérisation ou par la dispersion en aérosol du produit. C'est pourquoi un essai par voie orale et un essai par voie respiratoire sont exigés chez l'oiseau pour tous les pesticides microbiens. Dans le cas des essais des niveaux I, II et III (essais approfondis de toxicité), l'AAM doit être administré dans l'appareil digestif par gavage ou par intubation, et dans les voies respiratoires par instillation nasale ou trachéale. L'exposition dans le régime alimentaire a été envisagée pour les essais des niveaux I et II, mais elle s'est révélée non conforme à l'approche fondée sur le risque maximal adoptée par l'ARLA. Celle-ci considère toutefois que cette forme d'exposition est appropriée aux niveaux III (cycle évolutif) et IV.

Selon les propriétés physiques de la MAQT à examiner, la pulvérisation en aérosol peut constituer une autre façon d'exposer les sujets par la voie respiratoire (au lieu de l'instillation nasale ou trachéale). Lorsque le demandeur choisit cette solution de remplacement, il doit présenter à l'ARLA une justification écrite de son choix.

Il est possible de remplacer totalement l'essai basé sur l'exposition pulmonaire par un essai par injection intraveineuse ou péritonéale pourvu qu'il y ait peu de protéines exogènes ou d'autres contaminants dans la préparation microbienne de dosage qui influeraient sur les résultats de l'essai. Cette voie d'exposition est peu réaliste dans l'environnement, mais elle constitue un cas de danger maximal du fait qu'elle court-circuite les mécanismes primaires de défense de l'oiseau.

i) Espèces utilisées

Les essais doivent porter sur une espèce, de préférence le colin de Virginie (*Colinus virginianus*) ou le canard colvert (*Anas platyrhynchos*) car ce sont des espèces écologiquement importantes, ce sont de bons sujets de laboratoire et elles se prêtent aux essais sur la toxicité aiguë, subaiguë et chronique. D'autres espèces sont cependant acceptables, particulièrement les espèces nidicoles. Lorsqu'on choisit une espèce différente des deux recommandées, il faut présenter une justification établissant une plus grande vulnérabilité à l'AAM ou se fondant sur des considérations écologiques qui rendent impossible l'utilisation des espèces recommandées.

Il faut employer des jeunes ayant environ 14 jours au commencement des essais sur l'écotoxicologie aux niveaux I, II et III (essais approfondis de détermination de la DL_{50}). Le plus possible, les sujets servant à un essai donné doivent avoir le même âge.

ii) Concentration maximale de provocation (CMP)

Pour les essais du premier niveau, la CMP doit être fonction de la concentration de l'AAM contenu dans la MAQT et de la voie d'administration.

- orale = concentration de l'AAM dans la MAQT (unités AAM/mL) x 5,0 mL/kg de masse corporelle x masse de l'oiseau (kg)
- pulmonaire = concentration de l'AAM dans la MAQT (unités AAM/mL) x 0,2 mL/kg de masse corporelle x masse de l'oiseau (kg)
- intraveineuse = concentration de l'AAM dans la MAQT (unités AAM/mL) x 0,5 mL/kg de masse corporelle x masse de l'oiseau (kg)

- intrapéritonéale = concentration de l'AAM dans la MAQT (unités AAM/mL) x 2,0 mL/kg de masse corporelle x masse de l'oiseau (kg)

Il faut présenter une justification pour toute réduction de la dose maximale testée au premier niveau.

Lorsqu'on teste des AAM dont il est prévu qu'ils se multiplieront considérablement dans le milieu après leur application (on pense notamment aux virus qui s'attaquent aux insectes), la dose administrée ne doit pas être inférieure à la concentration maximale possible sur le terrain; p. ex., elle peut être équivalente à la concentration mesurée chez les insectes les plus infectés.

iii) Exigences relatives aux essais

Partie 9.2.1 Toxicité par voie orale chez l'oiseau

Au niveau I, les essais de toxicité aiguë par voie orale doivent constituer en l'administration de la CMP, par gavage quotidien, à tous les oiseaux pendant cinq jours consécutifs.

Partie 9.2.2 Toxicité par voie pulmonaire, inhalation ou inoculation chez l'oiseau

Au niveau I, les essais de toxicité aiguë par voie pulmonaire doivent consister en l'instillation trachéale quotidienne de la CMP pendant cinq jours consécutifs. Dans les études pulmonaires effectuées par la méthode de remplacement, soit par pulvérisation en aérosol, les sujets doivent aussi être exposés quotidiennement à la CMP pendant cinq jours consécutifs. Lorsqu'on choisit l'administration par injection au lieu des essais par voie pulmonaire, les essais doivent consister en l'administration de la CMP en une seule dose par injection intrapéritonéale, dans le cas des champignons et des protozoaires, ou par injection intraveineuse, dans le cas des virus et des bactéries.

Au niveau II, les sujets doivent recevoir à la CMP en une fois pour les essais de toxicité aiguë par voie orale et par voie pulmonaire. L'utilité pour l'évaluation des effets produits par les injections intraveineuses ou intrapéritonéales sera évaluée au cas par cas; le demandeur n'a peut-être pas à reprendre ces essais au deuxième niveau, particulièrement si le régime d'administration des doses est le même qu'au premier niveau.

Normalement, s'il n'y a pas d'effets nocifs importants observés au premier niveau, il n'est pas nécessaire de procéder à d'autres essais à des niveaux supérieurs. Cependant, s'il est déterminé qu'il existe un danger potentiel pour les oiseaux malgré l'obtention de résultats négatifs au premier niveau, d'autres essais

peuvent être exigés. Du fait qu'un AAM à l'origine d'importants effets nocifs lors des essais au niveau II pourrait constituer un risque inacceptable, l'ARLA n'exigera pas automatiquement la tenue d'essais aux niveaux III et IV pour une demande initiale d'homologation, mais ces essais pourraient être exigés après l'examen initial des données produites aux niveaux I et II.

Partie 9.3 Mammifères sauvages

Les données toxicologiques exigées pour l'estimation des dangers sur le plan de la santé humaine et sur celui de la sécurité (section 5, partie 4, *Études de la santé humaine et de la sécurité,* de la présente directive) suffisent ordinairement pour estimer le danger chez les mammifères sauvages. Dans certaines circonstances, toutefois, elles ne sont peut-être pas adéquates. Par exemple, il peut être nécessaire de procéder à des essais additionnels lorsque les espèces manifestent des sensibilités très différentes à l'AAM et si on pense que ces mammifères sauvages seront fortement exposés à l'AAM dans des conditions normales d'emploi.

S'il faut procéder à des essais sur des mammifères sauvages, il faut choisir les espèces représentatives de celles trouvées dans les écozones où le produit doit être utilisé et qui risquent d'être le plus vulnérables, compte tenu du profil d'emploi de l'AAM. Les sujets peuvent être élevés en enclos ou capturés à l'état sauvage, et ils doivent être phénotypiquement indifférenciables des populations sauvages. La forme de l'AAM à utiliser est indiquée dans la section 5, partie 4, *Études de la santé humaine et de la sécurité,* de ce document. De plus, toutes les substances employées pour accentuer la virulence ou la toxicité doivent aussi être testées.

En principe, il existe des possibilités que des pesticides microbiens perturbent l'action normale des bactéries qui vivent dans le rumen des ongulés. Il se peut que le demandeur ait à faire des essais sur la fonction ruminale des mammifères sauvages lorsque des effets sur cette fonction sont jugés être probables ou que des effets de cet ordre ont été signalés chez des animaux d'élevage.

Pour ce qui est des concentrations, des voies d'exposition et des témoins à utiliser au premier niveau, le demandeur est renvoyé aux instructions fournies dans la section 5, partie 4, *Études de la santé humaine et de la sécurité*, de cette directive. S'il faut procéder à des essais à un niveau supérieur, il faut adopter une approche aux essais semblable à celle employée pour les oiseaux, mais adaptée aux méthodes d'essais sur les mammifères. En plus des renseignements exigés en vertu de la section 5, partie 4, *Études de la santé humaine et de la sécurité*, les rapports doivent contenir les mêmes renseignements que ceux exigés dans le cadre des essais par la voie pulmonaire et par la voie orale chez les oiseaux, mais adaptés aux méthodes d'essais sur les mammifères.

Lorsque les essais du premier niveau (c.-à-d. partie 4) ne révèlent pas d'effets nocifs importants, l'ARLA n'exige ordinairement pas la tenue d'autres essais à des niveaux supérieurs. Mais si la possibilité de dangers pour les mammifères sauvages est établie

malgré l'obtention de résultats négatifs à la partie 4, il peut être nécessaire de procéder à d'autres essais. Du fait que l'emploi d'un AAM ayant d'importants effets nocifs sur les mammifères lors des essais du deuxième niveau pourrait constituer un risque inacceptable, l'ARLA n'exigera pas systématiquement que soient tenus des essais aux niveaux III et IV dans le cas des demandes initiales d'homologation, mais elle peut le faire suite à l'examen préliminaire des résultats obtenus aux niveaux I et II. Le demandeur doit consulter l'ARLA avant de passer aux essais des niveaux supérieurs lorsque l'AAM ou la PC étudiés ont des effets nocifs sur les mammifères sauvages.

Partie 9.4 Poissons

Lorsque le demandeur détermine les effets de l'AAM sur des espèces ichtyennes non visées, il doit étudier deux voies d'exposition, soit 1) les suspensions dans l'eau employée pour les essais, c.-à-d. l'exposition par l'eau, et(ou) 2) le régime alimentaire, soit sous la forme d'organismes visés infectés (hôtes), soit par incorporation de l'AAM dans de la nourriture pour poisson. L'exposition par l'eau reproduit les conditions d'exposition naturelle qu'on s'attend à trouver immédiatement après l'application directe; elle recrée aussi la voie d'infection adoptée par de nombreux organismes pathogènes du poisson. L'exposition par le régime alimentaire reproduit aussi certaines conditions naturelles, et elle constitue peut-être la forme d'exposition la plus importante lorsque des hôtes normaux de l'AAM constituent une partie importante du régime alimentaire des poissons. Cette forme d'exposition à des hôtes malades accroît davantage les possibilités d'exposer les sujets à un stade évolutif du microorganisme différent de celui qui peut se trouver dans la PC ou dans la préparation alimentaire spéciale.

Pour les essais au laboratoire aux niveaux I, II et III (CL_{50} et CE_{50}, essais à doses multiples), il faut employer des juvéniles, de trois à six mois, qui s'alimentent activement, plutôt que de très jeunes sujets qui ne s'alimentent pas ou ne se reproduisent pas encore activement, ou encore des adultes qui ont récemment frayé. Il faut aussi éviter de tester des sujets à d'autres stades de leur vie adulte car il se peut que les adultes deviennent porteurs de certaines maladies et ils ne sont pas aussi vulnérables aux organismes pathogènes que les juvéniles. Tous les sujets doivent peser entre 0,5 et 5,0 g, et ils doivent provenir d'une même classe d'âge annuelle. Il ne faut pas que la longueur du plus long excède du double celle du plus petit.

i) Espèces utilisées

Partie 9.4.1 Espèces dulcicoles

Les essais doivent porter sur une espèce d'eau froide, de préférence la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) ou un saumon comme le quinnat (*Oncorhynchus tshawytscha*), le coho (*Oncorhynchus kisutch*) ou le saumon atlantique (*Salmo salar*). Lorsque la truite arc-en-ciel est choisie, le demandeur doit être conscient du fait que si des effets nocifs sont signalés au niveau I, la tenue d'essais sur des saumons sera aussi exigée.

Partie 9.4.2 Espèces marines/d'estuaire

Lorsqu'il est probable que l'AAM atteindra des eaux marines ou d'estuaire, il faut aussi tester la tolérance de l'AAM à l'eau salée. S'il est déterminé que l'AAM peut survivre dans une eau de salinité d'au moins 10 ‰, les essais doivent porter sur une espèce estuarienne ou marine comme le mené tête de mouton (*Cyprinodon variegatus)*, en plus de l'espèce dulcicole et(ou) du saumon.

Lorsque l'AAM est destiné à la lutte contre un poisson nuisible, p. ex., la lamproie ou l'alose, l'ARLA exige que soient réalisés des essais sur d'autres espèces non visées. Dans le choix du nombre et des espèces appropriées de poissons, il faut adopter l'approche de sélection taxonomique centrifuge décrite à la section intitulée *Sélection d'organismes non visés pour les essais* et il faut tenir compte des espèces qui vivent dans les bassins hydrographiques compris dans les écozones où l'on compte utiliser l'AAM. Il faut aussi tenir compte des espèces qui sont susceptibles d'être des prédateurs de l'hôte visé et infecté ou qui sont des nécrophages.

ii) Concentration maximale de provocation (CMP)

Il doit exister un lien entre les concentrations appliquées dans les essais et le nombre de microorganismes auquel le poisson peut être exposé dans les conditions réelles d'emploi. Il faut utiliser la concentration la plus élevée possible pour toutes les expositions.

Dans le cas des études comprenant une exposition par l'eau, le poisson doit être exposé à une CMP d'au moins :

- 0^6 unités viables de l'AAM par mL d'eau; ou
- 1000 fois la concentration de l'AAM prévue dans l'environnement immédiatement après son application directe, dans une tranche d'eau de 15 cm, à la dose maximale figurant sur l'étiquette, la plus élevée des deux ou la plus réalisable devant l'emporter.

L'application d'une aussi forte concentration risque d'être limitée à cause des effets sur la qualité de l'eau, comme la baisse de la teneur en oxygène et la production de déchets métaboliques produits par les microorganismes. Il est donc recommandé d'adopter un taux de renouvellement de l'eau ajusté de façon à ce que la qualité de l'eau et la concentration de l'AAM soient conservées.

Pour les études fondées sur les régimes alimentaires, il faut que la CMP contenue dans les aliments (c.-à-d. le nombre d'unités actives de l'AAM par g d'aliments) équivaille à la concentration maximale mesurée chez l'hôte visé (c.-à-d. le nombre d'unités actives de l'AAM par g d'organismes de l'hôte visé). Ou encore, le demandeur peut administrer des organismes visés et infectés avec la dose maximale de l'AAM. S'il opte pour cette deuxième solution, l'ARLA peut lui

demander des données additionnelles sur les effets des additifs de la PC lorsque ceux-ci sont destinés à intensifier la virulence ou la toxicité de l'AAM.

iii) Exigences en matière d'essais

Au niveau I, les sujets (poissons) doivent être exposés à l'AAM à la CMP pendant toute la durée de l'étude. Il faut les examiner périodiquement afin d'y détecter l'apparition d'effets nocifs. S'il s'en manifeste, il faut immédiatement faire passer en récupération la moitié des groupes répétés de sujets pour déterminer si les effets sont réversibles. Il faut aussi déterminer les taux de dissémination, de reproduction et de survie de l'AAM dans les tissus, organes et fluides représentatifs.

Il faut garder la salinité de l'eau de mer entre 30 et 35 ‰ dans le cas d'essais sur des poissons de mer, et entre 10 et 20 ‰ dans celui des espèces d'estuaire.

S'il faut procéder à des essais d'écotoxicologie au niveau II, on doit prendre les voies d'exposition qui ont exercé les effets les plus marqués sur les organismes utilisés au niveau I. Au deuxième niveau, les sujets doivent être exposés à l'AAM à la CMP pendant cinq jours pour les études sur l'exposition par l'eau. Pour celles basées sur le régime alimentaire, les sujets doivent être nourris pendant cinq jours à la CMP. Il faut exercer une surveillance de tous les poissons afin de détecter l'apparition d'effets nocifs observés au premier niveau. Peu importe la voie d'exposition retenue au niveau II, les sujets doivent faire l'objet d'une surveillance de 25 jours après la fin de l'administration de la dose ou jusqu'à ce que des effets nocifs soient discernables.

Les essais du niveau III portant sur le cycle évolutif sont exigés dans le cas d'AAM allogènes qui ont exercé des effets nocifs importants sur des organismes non visés au niveau II. Outre ces essais, il faut procéder, à ce niveau, à des essais à multiples doses (toxicité) pour établir la CL_{50} ou la CE_{50} de l'AAM. Les AAM indigènes sont exemptés des essais prévus au niveau III même si des effets nocifs ont été signalés au niveau II.

Au niveau IV, et qu'il s'agisse d'AAM indigènes ou d'AAM allogènes, il peut être nécessaire d'effectuer des essais sur le terrain, réels ou simulés, pour estimer le danger associé à l'AAM dans des conditions réelles d'emploi, si les essais d'écotoxicologie du deuxième niveau ont indiqué l'existence de risques d'effets nocifs sur les poissons.

Partie 9.5 Arthropodes

Les arthropodes doivent être exposés à l'AAM d'une manière qui correspond à la voie d'exposition et aux conditions de plus grande vulnérabilité des sujets, ainsi qu'au mode d'action de l'AAM, observés dans des conditions naturelles. La voie d'exposition adoptée pour les essais varie selon le milieu dans lequel vit l'arthropode (aquatique ou terrestre).

Partie 9.5.1 Arthropodes terrestres

L'AAM doit être administré :

- par application topique;
- dans le régime alimentaire;
- par les deux précédents en combinaison.

Partie 9.5.2 Arthropodes aquatiques

L'AAM doit être administré :

- en suspension dans l'eau (exposition par l'eau);
- dans le régime alimentaire;
- par les deux précédents en combinaison.

Il est nécessaire d'effectuer un suivi périodique de l'AAM dans l'eau utilisée pour les essais afin de déterminer la concentration et le potentiel d'infectivité de l'AAM auquel les arthropodes non visés sont exposés.

i) Espèces utilisées

Les arthropodes non visés et choisis pour les essais doivent être représentatifs de groupes qui seront exposés à l'AAM dans les conditions réelles d'utilisation et qui ont un lien important avec l'organisme visé. En vue du choix des espèces, le demandeur est invité à consulter la section intitulée *Sélection d'organismes non visés en vue des essais* (section 5, partie 9, d, ii). Il faut accorder une attention particulière aux arthropodes établis dans l'écozone où l'on compte utiliser l'AAM, ainsi qu'aux espèces « utiles » ayant une grande importance écologique ou économique comme l'abeille (*Apis mellifera* (L.)) (hyménoptères), les insectes employés dans la lutte biologique contre les organismes nuisibles comme *Apanteles* spp. (hyménoptères), les acariens prédateurs trouvés dans les vergers comme *Neoseilus fallacis* (Garman) (acariens) ou *Phytoseiulus persimilis* (acariens).

À cause de la difficulté d'élever certains arthropodes et à cause du nombre restreint des protocoles établis pour les essais, certains taxons ont été étudiés de plus près que d'autres (c'est le cas des *Noctuidae* à comparer aux *Arctiidae* chez les lépidoptères, et des lépidoptères à comparer aux neuroptères). Par conséquent, il peut être nécessaire d'orienter le choix des espèces de manière à tenir compte de ces différences sur le plan de la disponibilité des protocoles. De toute façon, les

arthropodes non visés et utilisés dans les essais de toxicité doivent être ceux qu'on juge être les plus vulnérables aux effets nocifs de l'AAM.

Dans le cas des AAM appliqués dans les milieux terrestres, et où une exposition directe par l'eau n'est pas prévue, il est recommandé, pour les essais, de choisir dans la plus grande mesure possible, des représentants d'arthropodes terrestres non visés qui figurent à l'annexe XI, *Liste des taxons suggérés en vue du choix d'arthropodes non visés*. Chacun de ces taxons comprend des espèces importantes sur le plan écologique ou sur le plan économique qu'il est possible de se procurer auprès des détenteurs canadiens de collections de cultures d'arthropodes.

Dans le cas des AAM appliqués dans les milieux aquatiques ou dans les milieux terrestres où une exposition par l'eau est prévue, il faut procéder à des essais sur des arthropodes aquatiques non visés. L'annexe XI, *Liste des taxons suggérés en vue du choix d'arthropodes non visés*, donne une liste des groupes d'arthropodes dulcicoles, marins ou d'estuaire parmi lesquels choisir des espèces pour les essais.

ii) Concentration maximale de provocation (CMP)

Pour les essais par exposition topique, il faut exposer les arthropodes non visés à l'AAM à une concentration équivalant à 100 fois la dose maximale.

Pour les essais par exposition qui nécessitent l'application directe de l'AAM au sol ou à l'eau, il faut exposer les arthropodes non visés à l'AAM à une CMP d'au moins :

- 10^6 unités viables de l'AAM par g de sol ou d'eau; ou
- 1000 fois la concentration de l'AAM prévue dans le milieu immédiatement après son application directe, dans une tranche de sol ou d'eau de 15 cm, à la dose maximale figurant sur l'étiquette, la plus élevée des deux ou la plus réalisable devant l'emporter.

L'application d'une aussi forte concentration risque d'être limitée à cause des effets sur la qualité de l'eau, comme la baisse de la teneur en oxygène et la production de déchets métaboliques produits par les microorganismes. Il est donc recommandé d'adopter un taux de renouvellement de l'eau ajusté de façon à ce que la qualité de l'eau et la concentration de l'AAM soient conservées.

Pour les études fondées sur les régimes alimentaires artificiels, il faut que la CMP contenue dans les aliments (c.-à-d. le nombre d'unités actives de l'AAM par gramme d'aliments) équivaille à la concentration maximale mesurée chez l'hôte visé (c.-à-d. le nombre d'unités actives de l'AAM par gramme d'organismes de l'hôte visé). Ou encore, le demandeur peut administrer aux arthropodes des organismes visés et infectés avec la dose maximale de l'AAM. S'il a de la difficulté à déterminer cette concentration chez l'hôte visé, il peut administrer un régime contenant l'AAM à la concentration 100 fois supérieure à la dose

maximale figurant sur l'étiquette. Si le demandeur opte pour la solution de l'hôte infecté, l'ARLA peut exiger des données additionnelles sur les effets des additifs contenus dans la PC lorsqu'ils sont destinés à intensifier la virulence ou la toxicité de l'AAM.

iii) Exigences relatives aux essais

Pour les essais au niveau I par exposition topique, les arthropodes non visés doivent être exposés quotidiennement à la CMP pendant cinq jours consécutifs et être gardés sous observation pendant encore 16 jours. Pour les essais au niveau I par exposition ou par le régime alimentaire, les sujets doivent être exposés à l'AAM ou à la PC à la CMP pendant au moins 21 jours ou jusqu'à ce que la mortalité du groupe témoin devienne élevée.

Pour les essais écotoxicologiques au niveau II, les arthropodes qui ont subi des effets nocifs au niveau I doivent être exposés à l'AAM ou le recevoir dans les aliments pendant cinq jours, à la CMP, et être gardés sous observation pendant la période équivalente à celle exigée avant la manifestation des effets nocifs lors des essais du niveau I. Pour les essais au niveau II par exposition topique, les arthropodes vulnérables, utilisés au niveau I, doivent être traités avec l'AAM en une seule application équivalente à la dose maximale figurant sur l'étiquette du produit.

Même si les essais portant sur le cycle évolutif au niveau III peuvent être rendus nécessaires à cause des résultats des études sur la toxicité aiguë au niveau II, l'ARLA reconnaît qu'il peut être impossible de procéder à des essais à des concentrations supérieures à celles employées pour la toxicité aiguë chez certains arthropodes. Elle exigera aussi la tenue d'essais toxicologiques à multiples doses pour déterminer la CL_{50} ou la CE_{50} de l'AAM s'il faut procéder à des essais au niveau III. Les AAM indigènes sont exemptés des essais à ce niveau même si des effets nocifs sont observés au niveau II.

Au niveau IV, et qu'il s'agisse d'AAM indigènes ou allogènes, il peut être nécessaire d'effectuer des essais sur le terrain, réels ou simulés, sur les arthropodes non visés et vulnérables afin d'estimer le danger associé aux AAM dans des conditions réelles d'emploi si les essais d'écotoxicologie du deuxième niveau ont indiqué l'existence de risques d'effets nocifs sur les arthropodes.

Partie 9.6 Invertébrés autres que des arthropodes

Lorsque l'AAM est destiné à combattre des invertébrés comme des annélides (p. ex., *Lumbricus terrestris*) ou des mollusques, il faut procéder à des essais visant à déterminer les effets de l'AAM sur des invertébrés non visés autres que des arthropodes. Pour leur choix, il faut adopter l'approche de sélection taxonomique centrifuge décrite à la section 5, partie 9, d, ii) *Sélection d'organismes non visés en vue des les essais*. Le

demandeur doit aussi appliquer l'approche par niveaux prise pour les arthropodes, esquissée ci-dessus, afin de déterminer quels essais sont appropriés.

Lorsque l'AAM n'est pas destiné à combattre des invertébrés autres que des arthropodes, mais qu'il peut être étroitement apparenté à un organisme pathogène connu de ce groupe d'organismes, il doit aussi être testé sur des sujets potentiellement vulnérables et susceptibles d'être exposés à l'AAM dans les conditions normales d'emploi de celui-ci. Même si l'AAM ne ressemble à aucun organisme connu ou suspecté pour ses effets pathogènes sur des invertébrés autres que des arthropodes, le demandeur peut être tenu de procéder à des essais lorsque l'exposition constitue une source de préoccupations.

Partie 9.7 Microorganismes

Pour la plupart des AAM, la vérification des effets sur des microorganismes non visés n'est pas nécessaire. L'ARLA a toutefois déterminé que la tenue d'essais sur des microorganismes ou des processus peut se révéler nécessaire lorsque la biologie, l'écologie et le profil d'emploi proposé de l'AAM pointent vers l'existence possible d'effets nocifs sur des espèces microbiennes ou sur des processus biogéochimiques réalisés par voie microbienne, d'importance écologique ou économique. Ce type d'essais portant sur des microorganismes ou sur des processus microbiens non visés est principalement réservé aux AAM destinés à la lutte contre les microorganismes ou les processus microbiens nuisibles. L'ARLA détermine au cas par cas la nécessité de procéder à ces essais.

Le cas échéant, une seule voie d'exposition devrait suffire à l'évaluation des effets de l'AAM étudié sur les microorganismes non visés ou les procédés microbiens. Conformément à la notion de la voie d'exposition présentant le danger maximal décrite chez d'autres organismes non visés, l'AAM doit être appliqué directement dans le milieu où la population ou la communauté microbienne non visée doit normalement se trouver.

i) Espèces utilisées

Même si l'écologie et le profil d'emploi proposé imposent le choix de certaines espèces ou de processus réputés comme étant les plus susceptibles de subir les effets de l'AAM, il demeure que, dans la plupart des cas, il est difficile d'évaluer des microorganismes précis qui seraient vulnérables à l'AAM, dans l'écozone où celui-ci est appliqué. Par conséquent, l'ARLA recommande de procéder aux essais sur des microorganismes non visés en employant un écosystème microbien « naturel » complexe, c.-à-d. un microcosme, typique du secteur d'utilisation. Les études en microcosme doivent servir à examiner les effets sur les processus biogéochimiques microbiens appropriés comme la production de dioxyde de carbone, les transformations de l'azote, la dégradation de la cellulose, etc., plutôt qu'à examiner les changements, qualitatifs ou quantitatifs, observés au niveau de la communauté microbienne.

ii) Concentration maximale de provocation (CMP)

Il faut exposer la population ou la communauté microbienne non visée à l'AAM à une CMP d'au moins :

- 10^6 unités viables de l'AAM par g de sol ou d'eau; ou
- 1000 fois la concentration de l'AAM prévue dans l'environnement immédiatement après son application directe, dans une tranche d'eau de 15 cm, à la dose maximale figurant sur l'étiquette, la plus élevée des deux ou la plus réalisable devant l'emporter.

iii) Exigences relatives aux essais

Au premier niveau, il faut procéder à des essais au laboratoire, dans des conditions contrôlées qui s'approchent des conditions naturelles des écozones auxquelles l'AAM est destiné. Pour ces études, il faut appliquer la CMP de l'AAM et mettre l'accent sur l'examen des effets nocifs sur les cycles biogéochimiques réalisés par voie microbienne. Il est difficile d'attribuer une durée aux périodes d'observation lorsqu'on cherche à mesurer les effets d'AAM sur des microorganismes ou sur des processus microbiens non visés, parce qu'elle est fortement liée aux résultats cherchés. Cependant, en règle générale, la période d'observation doit avoir une durée minimale de 28 jours suivant l'application de l'AAM. Si, après 28 jours, les effets nocifs sont à l'origine d'un écart d'au moins 15 % par rapport à l'état des témoins non traités, il faut poursuivre l'échantillonnage, à des intervalles appropriés, jusqu'à ce que l'écart se soit résorbé ou jusqu'au terme d'une période ayant une durée maximale de 100 jours à compter du début de l'étude.

En vue de faciliter l'interprétation des résultats, on procède, au besoin, à des études en microcosme, conformément à la partie 8, *Devenir dans l'environnement*, dans des conditions d'expérience analogues à celles des études d'écotoxicologie du premier niveau.

L'ARLA ne prévoit pas qu'il soit nécessaire de passer à des essais des niveaux supérieurs au niveau I pour la majorité des AAM. Cependant, lorsque les résultats des études du premier niveau pointent vers l'existence d'effets nocifs irréversibles et à long terme sur des microorganismes non visés ou des processus d'importance écologique ou économique, il peut être justifié de procéder alors à d'autres essais. S'il faut passer à un niveau supérieur, le demandeur serait avisé de consulter l'ARLA afin de déterminer les essais et les méthodes d'essai adaptés à l'AAM étudié.

Partie 9.8 Plantes

Les AAM destinés à la lutte contre les végétaux nuisibles, c.-à-d. les AAM herbicides et toute PC susceptible de contenir des AAM phytotoxiques ou phytopathogènes, doivent être essayés sur des végétaux non visés afin de déterminer leur éventail d'hôtes. Il peut suffire de tester sur un nombre restreint de végétaux potentiellement vulnérables les AAM taxonomiquement semblables à des organismes phytopathogènes connus ayant un éventail d'hôtes très restreint. Cependant, les AAM semblables à une grande diversité d'organismes phytopathogènes connus peuvent nécessiter la tenue d'essais sur un plus grand nombre de végétaux de manière à déterminer leur éventail complet d'hôtes. La connaissance du mode d'action des AAM sert également à déterminer à quelle batterie d'essais soumettre des organismes potentiellement phytopathogènes.

Les AAM non destinés à la lutte contre les végétaux nuisibles, c.-à-d. les AAM non herbicides, doivent eux aussi être soumis à des essais visant à déterminer s'ils exercent des effets nocifs sur les végétaux non visés venant en contact avec l'AAM dans les conditions opérationnelles d'utilisation de celui-ci. Mais en principe, les AAM qui n'offrent de ressemblance avec aucun des organismes phytopathogènes connus ne devraient pas être dommageables pour les végétaux; par conséquent, peu d'essais sont exigés sinon aucun.

Les végétaux utilisés doivent être exposés à l'AAM ou à la PC par la voie d'exposition qu'empruntera l'AAM appliqué selon son profil d'emploi. Il faut aussi employer d'autres voies correspondant à des modes de transmission d'organismes pathogènes caractéristiques du végétal utilisé ou, dans le cas d'AAM aux propriétés herbicides, correspondant aux voies d'exposition associées à la transmission d'organismes phytopathogènes semblables. Dans certains cas, il sera approprié de provoquer des lésions sur les végétaux ou de simuler l'action d'insectes. Parfois aussi, le traitement des semences, l'application sur les racines ou dans le sol, la pulvérisation foliaire ou l'application directe dans l'eau peuvent constituer la méthode d'application la plus judicieuse.

i) Espèces utilisées

Au moment de choisir les végétaux à utiliser, il faut tenir compte de facteurs tels que l'usage anticipé de l'AAM (c.-à-d. s'il est destiné à la lutte contre les végétaux), les écozones auxquelles il est destiné, la probabilité de l'exposition des végétaux à l'AAM (selon le profil d'emploi et les voies de dissémination dans l'environnement) et la parenté phylogénétique entre les espèces utilisées et l'espèce visée. Pour des renseignements supplémentaires sur le choix des végétaux non visés, se reporter à la section 5, partie 9, d, ii), *Sélection d'organismes non visés en vue des essais*. Le demandeur doit s'efforcer d'utiliser certaines mauvaises herbes et plantes sauvages.

Le choix des végétaux non visés dépend aussi du mode d'application de l'AAM, terrestre ou aquatique.

À l'exception des applications forestières, il n'est ordinairement pas nécessaire de vérifier les effets d'un AAM sur des végétaux aquatiques non visés lorsqu'il est destiné à être appliqué dans des milieux terrestres où une exposition directe en milieu aquatique est improbable, ou encore si l'AAM ne doit pas survivre en milieu aquatique. De la même façon, il n'est ordinairement pas nécessaire de présenter des données sur les effets exercés sur des végétaux terrestres non visés par un AAM destiné à lutter contre une plante aquatique sauf s'il peut être établi que des plantes terrestres non visées seraient exposées à l'AAM, que ce soit par la dérive du nuage lors de l'application aérienne ou autrement.

Partie 9.8.1 Plantes terrestres

Lorsque l'AAM est destiné à être appliqué dans des milieux terrestres où une exposition directe en milieu aquatique est improbable, il est recommandé de choisir l'espèce à utiliser dans la liste de 12 familles de plantes terrestres représentatives qui figurent à l'annexe XII, *Liste des taxons suggérés en vue de la sélection d'espèces végétales non visées*. Les caractéristiques de l'AAM étant, en bout de ligne, les déterminants de la sélection des végétaux à utiliser, les familles de plantes données à l'annexe XII sont fournies à titre indicatif seulement. Elles ont été choisies parce qu'elles ont une importance écologique ou économique au Canada.

Il faut aussi choisir des espèces appartenant aux pinacées et aux silicaceae, ainsi que certaines plantes aquatiques en vue des essais avec des AAM destinés à des applications forestières où une exposition directe en milieu aquatique est probable.

Dans le cas des AAM qui ne sont pas des herbicides et qui sont taxonomiquement apparentés à des microorganismes phytopathogènes connus, il faut, comme point de départ pour l'évaluation de la phytopathogénécité de l'AAM, choisir des végétaux vulnérables aux pathogènes connus. Lorsque des effets pathogènes sont notés sur n'importe laquelle de ces espèces, le demandeur doit poursuivre les essais en appliquant l'approche de sélection taxonomique centrifuge en prenant l'espèce touchée comme nouveau point de départ.

Partie 9.8.2 Plantes aquatiques

Dans le cas des AAM destinés à être appliqués dans des milieux aquatiques ou dans des milieux terrestres où une exposition en milieu aquatique est probable, il est recommandé de choisir les végétaux utilisés pour les essais dans la liste de six familles de plantes aquatiques représentatives qui figurent à l'annexe XII, *Liste des taxons suggérés en vue de la sélection d'espèces végétales non visées*. Il est recommandé d'appliquer l'approche de sélection taxonomique centrifuge pour choisir les espèces à utiliser avec les AAM destinés à la lutte contre des plantes aquatiques.

L'ARLA exige en outre que des essais soient effectués sur au moins une espèce représentative de chacune des familles d'algues suivantes : chlorophycées (algues vertes), cyanophycées (algues bleues) et bacillariophycées (diatomées).

L'ARLA n'exige ordinairement pas du demandeur qu'il procède à des essais sur des plantes marines à moins que le profil d'emploi de l'AAM n'ait le potentiel d'exposer des plantes marines.

ii) Concentration maximale de provocation

Dans la plupart des cas, la CMP doit équivaloir à l'aspersion de la plante jusqu'au ruissellement de l'AAM sur celle-ci, en concentration équivalente à la dose maximale figurant sur l'étiquette. Les semences doivent être imbibées de l'AAM. Pour les applications directes sur le sol ou dans l'eau, il faut exposer les plantes servant aux essais à une CMP d'au moins :

- 10^6 unités viables de l'AAM par gramme de sol ou d'eau; ou
- 1000 fois la concentration de l'AAM prévue dans l'environnement immédiatement après son application directe, dans une tranche de sol ou d'eau de 15 cm, à la dose maximale figurant sur l'étiquette, la plus élevée des deux ou la plus réalisable devant l'emporter.

iii) Exigences relatives aux essais

Au premier niveau, il faut mettre les végétaux non visés en présence de l'AAM, à la CMP, au moment où ils sont probablement le plus vulnérables ou lorsqu'ils atteignent le stade de maturité où les plantes seraient normalement exposées à l'AAM dans les conditions réelles d'emploi. Lorsque les conditions optimales de pénétration, d'infection et du développement de la maladie sont connues ou suspectées, il importe, particulièrement dans le cas des herbicides, de reproduire ces conditions plutôt que les conditions reconnues optimales pour la croissance et le développement des végétaux. Mais dans bon nombre de cas, l'environnement optimal peut être similaire. Il faut examiner régulièrement les plantes exposées jusqu'à la date normale de la récolte ou jusqu'à la mort de la plante, ou encore, dans le cas des plantes vivaces, à intervalles réguliers pendant au moins le temps requis pour que des effets nocifs se manifestent sur la plante visée. S'il n'y a pas d'effet nocif apparent à la fin de ces périodes d'observation, il faut analyser des tissus prélevés sur les végétaux afin d'y détecter l'AAM en employant des méthodes spécifiques et sensibles, puisque des plantes asymptomatiques peuvent servir de sources pour la prolifération et de sites pour la survie de l'AAM dans l'environnement.

Les résultats obtenus au niveau I seront appliqués, de pair avec les renseignements disponibles sur le profil d'emploi, sur l'éventail des hôtes et sur d'autres facteurs semblables, à l'évaluation des possibilités qu'il existe des effets nocifs sur des végétaux non visés. L'ARLA ne trouverait pas très importants des effets nocifs

sur des feuilles sénescentes. Ces résultats ne justifieraient pas la tenue d'essais au niveau II. Cependant, il faut observer les végétaux au niveau I afin de déterminer si l'infection ou si les effets se propagent à des tissus sains ou s'ils sont à l'origine d'une perte de vigueur de la plante.

Les études écotoxicologiques du deuxième niveau doivent être effectuées sur des espèces végétales non visées d'importance écologique ou économique, qui ont été infectées ou qui ont subi des effets nocifs au premier niveau. Chez certaines plantes terrestres non visées, il faudra procéder à des essais pendant la germination des graines, c.-à-d. à la levée et au stade d'allongement de la racine, ainsi qu'au commencement du développement végétatif. C'est-à-dire qu'il faut tester le développement végétatif et la vigueur des plantes. Il faut exposer les plantes à une concentration de l'AAM ou de la PC équivalente à la dose maximale figurant sur l'étiquette du produit.

Il faut procéder aux essais du troisième niveau sur les AAM allogènes lorsque les résultats écotoxicologiques au deuxième niveau indiquent que des végétaux non visés peuvent subir des effets nocifs de l'AAM dans les conditions opérationnelles d'utilisation. S'ils sont exigés, les essais du troisième niveau se font dans des conditions de laboratoire. Il se peut que des études sur le devenir des AAM allogènes dans les tissus des végétaux touchés soient exigées à ce niveau.

Les essais du niveau IV doivent se dérouler sur le terrain, dans de petites parcelles. La PC est appliquée à la concentration maximale figurant sur l'étiquette et dans des conditions optimales pour le développement de la maladie chez les végétaux. À ce niveau-ci, on ne soumet aux essais que les végétaux non visés et vulnérables du niveau II. Il est essentiel de constituer des groupes témoins à ce niveau, comprenant des végétaux visés et des végétaux non visés non traités, ainsi que des végétaux visés et traités. Il est possible de combiner les études du niveau IV à des essais sur le terrain à petite échelle portant sur le devenir dans l'environnement et à des études sur l'efficacité. Il n'est pas nécessaire de procéder à des essais sur des plantes aquatiques non visées à ce niveau pour les essais terrestres à petite échelle. Cependant, puisque les effets sur ces plantes peuvent être inconnus, il faut empêcher la dissémination de l'AAM afin d'éviter qu'il se produise des effets nocifs sur des plantes aquatiques non visées.

Partie 10 Détermination de la valeur (y compris l'efficacité)

a) Introduction

Conformément aux termes de la LPA et de son règlement d'application, et conformément au mandat de l'ARLA, il faut déterminer la valeur de la PC dans le contexte des utilisations prévues.

Aux fins de la présente directive, on désigne par « détermination de la valeur » la collecte de renseignements objectifs dans les domaines suivants :

i) la nature et l'importance économique du problème créé par la maladie ou par l'organisme nuisible au Canada;
ii) le rendement de la PC, selon les déclarations et les conditions figurant sur l'étiquette;
iii) les instruments de lutte existants - statut, avantages, problèmes;
iv) la contribution de la PC à l'atténuation des risques et à la lutte antiparasitaire durable à l'intérieur du système spécifique de production de cultures ou de ressources.

On procède à cette détermination afin de faciliter la prise de décisions réglementaires équilibrées se fondant sur l'examen des avantages possibles, uniques ou à long terme, de la PC sur le plan de la gestion durable des cultures ou des organismes nuisibles, ou du potentiel d'atténuation des risques, en regard des inconvénients ou des désavantages qu'elle présente. On prévoit que les PC auront des particularités correspondant bien aux programmes de lutte intégrée ou encore qu'elles exhiberont des traits souhaitables sur le plan de la sécurité. L'examen documenté formel de la valeur des PC constitue un important élément de la prise de décisions en matière de gestion du risque, particulièrement dans les cas difficiles où l'ensemble des données scientifiques présentées pour appuyer la demande d'homologation n'est pas idéal.

b) Rendement du produit

On désigne par le terme « rendement du produit » la mesure dans laquelle la PC est conforme aux déclarations figurant sur l'étiquette proposée. Ce terme englobe la nature et le degré de gestion ou de contrôle de l'organisme nuisible ou de la maladie ainsi que les effets bénéfiques ou nuisibles sur la culture où il est appliqué et sur le système de production de récoltes.

Les données relatives au rendement du produit doivent nous renseigner sur l'éventail des hôtes de l'AAM, sur le délai jusqu'à sa mort et sur la dose minimale exigée pour atteindre la norme souhaitée ou alléguée de rendement, conformément au scénario détaillé d'emploi proposé. Ces renseignements sont réunis afin d'établir la validité des déclarations relatives au rendement qui figurent sur l'étiquette et du mode d'emploi recommandé; ils servent aussi à l'évaluation de la sécurité du produit pour les organismes non visés. Le cas échéant, les données sur le rendement servent aussi à confirmer l'utilité de la PC dans le cadre de la mise au point de pratiques durables de lutte contre les organismes nuisibles, notamment des stratégies de lutte intégrée, de gestion de la résistance et de réduction des risques.

c) Conditions générales

Dans la mesure du possible, les ensembles de données sur le rendement doivent être constitués de données canadiennes originales. Il est possible d'utiliser des données étrangères obtenues dans des conditions comparables aux conditions prévues d'emploi du produit au Canada pour documenter une demande d'homologation canadienne. Les promoteurs de tels AAM doivent consulter l'ARLA pour discuter des critères de rendement et des détails relatifs aux essais appropriés.

Pour l'emploi du produit à l'extérieur, p. ex., en milieu forestier ou agricole, les données sur le terrain recueillies dans des régions appropriées, américaines ou étrangères, sont acceptables pourvu que les conditions environnementales, le comportement de l'organisme nuisible et les pratiques agricoles soient comparables. Lorsque le produit est employé dans des environnements confinés ou aux conditions contrôlées, p. ex., dans des serres ou pour des aménagements paysagers intérieurs, les données d'origine étrangère sont normalement acceptables pourvu qu'il soit possible de prouver que les conditions d'essai et que les pratiques de gestion des cultures sont semblables à celles observées au Canada.

Il faut fournir des données recueillies au laboratoire et sur le terrain pour valider les déclarations relatives au rendement qui figurent sur l'étiquette, incluant celles relatives à l'emploi, aux restrictions et aux contre-indications, c.-à-d. les méthodes et le moment optimaux d'application du produit, les exigences ou les contraintes phénologiques relativement aux hôtes ou aux organismes nuisibles, la densité de population, les facteurs environnementaux, etc. Les demandeurs sont invités à consulter la Directive d'homologation DIR93-07a, intitulée *Lignes directrices pour l'évaluation de l'efficacité des pesticides chimiques*, pour obtenir des explications relatives aux principes encadrant les essais sur l'efficacité, notamment ceux portant sur la planification des expériences, sur les critères de rendement ainsi que sur l'analyse et la communication des données.

Il faut également consulter les documents d'orientation spécifiques portant sur la détermination du rendement de produits destinés à la lutte contre la maladie, soit la directive d'homologation DIR96-01, *Lignes directrices pour l'évaluation de l'efficacité des fongicides, des bactéricides et des nématocides*, ainsi que sur la gestion des végétaux concurrents, soit la directive d'homologation DIR93-07b, intitulée *Lignes directrices pour l'évaluation de l'efficacité des herbicides et des substances de croissance*, selon la nature de la PC.

NOTA : *Bien que les documents sur l'efficacité auxquels on fait référence donnent une idée de l'approche adoptée pour l'essai de pesticides chimiques, les demandeurs doivent savoir que les grands principes décrits s'appliquent également aux essais sur le rendement de la majorité des PC. Il est essentiel de bien posséder ces principes afin de préparer des données acceptables sur le rendement du produit.*

À noter également qu'il s'agit de lignes directrices seulement; on doit faire preuve de bon sens et exercer son jugement scientifique au moment de les appliquer à des essais sur des organismes microbiens.

La majorité des AAM commercialisés de nos jours sont efficaces seulement lorsqu'ils sont utilisés massivement. À cause de l'existence de contraintes attribuables à une virulence ou à une toxicité plutôt modérée, ou de la persistance limitée de l'AAM sur le terrain, il faut souvent une à plusieurs applications de la PC par saison pour atteindre les objectifs fixés de gestion des organismes nuisibles. C'est pourquoi l'ARLA considère que les principes fondamentaux présidant aux essais sur le rendement des antiparasitaires classiques s'appliquent à de nombreuses PC. L'Agence est consciente que ces principes peuvent ne pas convenir à l'évaluation du rendement des AAM destinés à être appliqués dans le cadre de contrôles biologiques par inoculation ou intensification.

d) Critères et méthodes d'évaluation

Les critères et méthodes appliquées par l'ARLA aux évaluations prévues à la partie 10, *Détermination de la valeur*, sont esquissées à la section 2.3 de la directive d'homologation DIR93-07a, intitulée *Lignes directrices pour l'évaluation de l'efficacité des pesticides chimiques*. Quant aux sources de renseignements incluses dans l'examen, l'ARLA insiste sur le point suivant : il revient au demandeur de produire, de rassembler, de colliger et de présenter tous les renseignements scientifiques à l'appui de la demande d'homologation. L'ARLA peut utiliser toute donnée pertinente disponible en plus de celles présentées par le demandeur. Uniquement des preuves scientifiques serviront à l'évaluation de la valeur d'un produit. Les attestations sans preuve établie n'ont aucun poids dans l'évaluation du rendement.

e) Principes et exigences en matière de données

Partie 10.1 Sommaire

Partie 10.2 Évaluation du rendement

Partie 10.2.1 Études au laboratoire ou en salle de culture

Aux fins de la présente directive, les études au laboratoire ou en salle de culture désignent la quantification, grâce à des moyens appropriés, de l'activité d'un AAM au regard d'organismes nuisibles visés et de leurs hôtes; il s'agit, p. ex., des essais préliminaires pour déterminer l'ordre de grandeur ou pour déterminer des organismes nuisibles visés. Il peut s'agir de bioessais classiques sur le régime alimentaire ou sur l'alimentation sur le feuillage, de l'exposition d'arbres ou de plantes herbacées isolés, d'études sur les antagonismes in vitro, d'études en salles de culture ou en serre, etc., qui correspondent à la nature de la PC.

Les études au laboratoire doivent être conçues notamment de façon à fournir la description de la vulnérabilité intrinsèque, du comportement de réaction à la dose, du délai jusqu'à la mort de l'hôte, de la vulnérabilité relative de l'organisme nuisible visé ou de l'hôte etc., en fonction de la nature et du profil d'activité de l'AAM. Il faut aussi étudier la question de la relation entre les doses de provocation utilisées dans le cadre des études au laboratoire et la concentration prévue d'exposition à l'AAM dans des conditions réelles d'emploi. Au besoin, les études de laboratoire doivent aussi porter sur la vulnérabilité de différents stades de développement des organismes nuisibles visés par le traitement ou de leurs hôtes.

Dans le cas des AAM manifestant un effet toxique ou létal direct et mesurable, il faut normalement produire des études de laboratoire scientifiquement valides et conçues de façon à quantifier la vulnérabilité, le comportement de réaction à la dose et le délai jusqu'à la mort des organismes nuisibles ou des hôtes étudiés.

Les données de laboratoire doivent aussi comprendre les résultats d'études décrivant la gamme d'organismes visés par l'AAM. Ces études doivent ordinairement être effectuées à des doses définies en fonction de la CL_{50}, de la CL_{95}, du TL_{50}, etc., chez l'organisme nuisible le plus vulnérable. On peut aussi produire ces données à partir de doses de provocation établies à partir de la concentration prévue de provocation dans des conditions réelles d'utilisation de l'AAM.

La MAQT ou l'IF peuvent être utilisées pour les bioessais au laboratoire à la condition que tout adjuvant ou que tout autre constituant ajouté à la formulation afin d'accroître la virulence ou la toxicité de l'AAM soit testé en combinaison avec l'AAM. Lorsqu'elle se prête mieux à l'évaluation de l'efficacité, la PC peut être utilisée.

Dans le cas de nouveaux AAM, les données produites au laboratoire par les bioessais forment généralement la base des épreuves préliminaires de dépistage de la vulnérabilité des organismes visés et elles contribuent à l'évaluation du rendement sur le terrain. C'est un fait établi que la phénologie de l'hôte ou de l'organisme nuisible, que le comportement de ce dernier et que des contraintes d'ordre environnemental influencent profondément l'activité des AAM sur le terrain. Dans la mesure du possible, il faut fournir les renseignements ou les données décrivant la relation entre l'activité biologique in vitro, c.-à-d. la vulnérabilité intrinsèque, et celle prévue ou observée sur le terrain.

De pair avec ceux exigés en vertu de la partie 9, *Écotoxicologie*, ces renseignements serviront à l'évaluation du risque écologique potentiel; en outre, ils contribuent beaucoup à l'évaluation des déclarations relatives à l'atténuation des risques et à la contribution à la lutte antiparasitaire intégrée durable.

En vue de l'application élargie de l'AAM à des espèces étroitement apparentées, les données produites au laboratoire ou en serre peuvent, dans certains cas, contribuer à réduire la dépendance face aux études d'efficacité sur le terrain, voire les rendre inutiles. Dans ce cas, il est recommandé de procéder aux essais en employant la PC plutôt que la

substance de qualité technique. Avant de demander de modifier l'étiquette, les demandeurs doivent consulter l'ARLA.

Lorsque les données produites par des bioessais au laboratoire ne sont pas jugées être appropriées ou qu'elles n'ont pas d'importance pour la détermination de la valeur du produit, le demandeur peut demander d'être exempté de la tenue d'études de laboratoire, pour ce cas, tout en présentant une justification scientifique à l'appui de sa demande.

Partie 10.2.2 Études sur le terrain

Aux fins de la présente directive, les études sur le terrain désignent les essais portant sur la PC à examiner dans des conditions équivalentes aux conditions, et conformément au profil d'emploi, figurant sur l'étiquette de cette préparation.

Il faut produire des données expérimentales sur le terrain et les présenter conformément aux principes esquissés ci-après et dans les lignes directrices sur l'efficacité des pesticides chimiques. En général, ces données doivent permettre d'établir d'une manière scientifiquement admise que, lorsqu'elle est employée conformément aux instructions figurant sur l'étiquette, la PC procure un avantage important à l'utilisateur.

a) Critères de rendement

Puisque les AAM regroupent un large spectre d'entités biologiques, ils englobent potentiellement tous les types de produits de lutte antiparasitaire. C'est pourquoi les critères de rendement sur le terrain et les détails précis de la conception des expériences varient d'un cas à l'autre, selon les caractéristiques biologiques de l'AAM, la nature du problème et les objectifs des traitements.

Il est établi que les AAM peuvent contribuer à accroître le rendement d'un système spécifique de production de cultures ou de ressources de toutes sortes de façons, directes ou non. Voici des exemples : mortalité directe de l'organisme visé avec la suppression ou une répression des populations jusqu'à des plafonds définis, promotion de la croissance végétale et prévention de la propagation de maladies, induction de résistances chez la plante hôte, effets sublétaux sur les organismes visés qui amplifient la lutte biologique ou accroissent la vulnérabilité des organismes visés aux produits conventionnels. Ainsi, les critères servant à mesurer et à définir le rendement peuvent parfois différer considérablement de ceux appliqués aux composés chimiques conventionnels. Il est donc essentiel de bien définir les critères spécifiques de rendement des PC et de formuler clairement les objectifs de traitement.

Pour des raisons de commodité, nous donnons un résumé des principes essentiels qu'il faut respecter dans la conception et dans la réalisation d'essais sur le rendement de PC sur le terrain. Les demandeurs doivent également consulter la section 2 de la directive d'homologation DIR93-07a, intitulée *Lignes directrices pour l'évaluation de l'efficacité des pesticides chimiques*, pour des explications plus complètes.

i) Il faut effectuer les essais de détermination du rendement avec la PC présentée pour homologation. Des modifications mineures subséquentes de la formulation seront acceptables à condition de présenter une justification scientifique et des données complémentaires établissant que le rendement est équivalent.

ii) Lorsque la PC n'est pas encore au stade de la production commerciale à grande échelle, on peut envisager de demander une homologation temporaire à condition que les données sur le rendement obtenues à partir de substances préparées à l'échelle pilote confirment la valeur de la PC et pourvu que toutes les autres exigences en matière de données soient respectées. L'homologation complète subséquente nécessite la confirmation du rendement obtenu à partir de substances préparées à l'échelle commerciale.

iii) L'activité biologique et l'efficacité de chaque lot précis de PC doivent être confirmées conformément aux méthodes décrites à la partie 2, *Caractérisation et analyse du produit*. Les résultats doivent paraître dans le rapport sur l'efficacité. L'activité biologique de la substance testée, au moment des épreuves, doit répondre aux spécifications du produit et à la garantie.

iv) Lorsque l'activité biologique de la PC demande que le produit soit ingéré par l'organisme visé, les essais sur le rendement doivent comprendre des études pour déterminer les conditions et méthodes optimales d'application afin que le produit soit adéquatement déposé aux endroits où se nourrit l'organisme nuisible. Il peut parfois être nécessaire d'effectuer des mesures valides du dépôt pour faciliter l'interprétation des données sur le rendement, dans le cas, p. ex., de l'application aérienne du produit.

v) Il faut effectuer les essais sur le rendement dans les conditions d'application et aux taux d'application/doses figurant sur l'étiquette. En général, il faut produire au moins une étude sur le terrain pour déterminer la plage des concentrations, notamment le seuil d'efficacité.

vi) Il faut évaluer séparément chacune des combinaisons organisme nuisible/maladie et hôte apparaissant sur l'étiquette proposée pour le produit. Avec certaines PC, et au lieu de générer des données pour chacune de ces combinaisons, on peut envisager l'emploi d'espèces nuisibles ou d'hôtes de remplacement pourvu que le mode d'action de l'AAM, que la spécificité de l'organisme visé, que le comportement de l'organisme nuisible ou l'évolution de la maladie et que la phénologie de l'hôte rendent cette approche justifiable. Il faut fournir une bonne justification scientifique et les résultats de bioessais au laboratoire, ou encore des données équivalentes à l'appui des déclarations relatives au remplacement.

vii) Généralement, il faut présenter au minimum trois études ou essais, chacun comprenant des échantillons internes répétés. Dans le cas des applications à l'extérieur, les études doivent se dérouler dans les grandes régions géographiques

auxquelles le produit est destiné. Dans le cadre de ces études, il faut tenir compte des différents niveaux de pression démographique et de toute condition environnementale qui influence considérablement l'activité de la PC. Il est possible d'avoir recours à des parcelles infestées artificiellement si la pression attribuable à l'organisme nuisible ou à la maladie est trop faible.

viii) En dépit de ce qui précède, des facteurs comme les variations climatiques régionales, le type de sol, le comportement des organismes nuisibles, la phénologie des hôtes, les pratiques agricoles, les objectifs de gestion, etc., peuvent rendre obligatoire la tenue d'essais supplémentaires visant à bien établir la validité des déclarations relatives au rendement dans toutes les conditions d'application, à tous les endroits et dans toutes les régions auxquelles le produit est destiné. Les demandeurs peuvent réclamer une exemption relative à certaines études régionales :

- s'ils ne cherchent à obtenir qu'une homologation régionale et limitée
- s'ils présentent une justification scientifique à l'appui d'une réduction des essais régionaux.

ix) Il faut inclure, dans les essais, un témoin non traité servant d'indicateur de la pression exercée par l'organisme nuisible ou la maladie et pour permettre la comparaison avec les secteurs traités. Des témoins positifs, notamment ceux soumis à des produits de référence dont l'efficacité est connue ou à des pratiques normalement acceptées, doivent aussi être inclus dans la mesure du possible.

x) Dans les mesures de rendement, il faut inclure les effets sur la qualité et, le cas échéant, le rendement des cultures traitées ou les effets sur la qualité des produits obtenus à partir des végétaux traités.

xi) Les recommandations sur l'étiquette relatives aux mélanges en cuve avec des pesticides homologués ou l'emploi de la PC avec des adjuvants, des adhésifs, des agents mouillants, des diluants, etc., doivent s'appuyer sur des données relatives au rendement et à la compatibilité.

Partie 10.3 Effets du traitement

Il faut évaluer, dans le cadre des essais portant sur l'efficacité sur le terrain, la compatibilité et les effets bénéfiques ou nocifs du traitement avec la PC sur la lutte antiparasitaire dans les systèmes spécifiques de production de cultures. Il faut considérer les aspects suivants du comportement de la PC en fonction de sa nature et de son mode d'emploi.

Partie 10.3.1 Phytotoxicité/phytopathogénicité

Pour l'évaluation du rendement, il faut réunir des renseignements sur les possibles effets phytotoxiques ou phytopathogènes sur les cultures traitées ou sur les produits végétaux qui en dérivent. Pour les PC contenant des AAM susceptibles d'endommager les plantes, c.-à-d. les organismes aux effets phytopathogènes connus ou suspectés, il importe de présenter les résultats d'épreuves scientifiquement valides effectuées au laboratoire et(ou) sur le terrain montrant que l'AAM n'endommage pas les cultures dont le nom figure sur l'étiquette, ni les cultures/hôtes contigus. Dans le cas des autres PC, il faut vérifier la tolérance des cultures au cours d'essais sur le rendement. Il faut signaler les effets nocifs importants, tout comme les effets accidentels ou non souhaitables sur les végétaux des cultures subséquentes ou sur les parties de plantes traitées, utilisées à des fins de propagation, p. ex., les graines, les boutures, les drageons.

Partie 10.3.2 Compatibilité avec les pratiques de gestion et de protection des cultures

Partie 10.3.2.1 Effets sur le rendement de l'AAM

Il faut fournir des renseignements sur l'efficacité et la compatibilité de la PC utilisée en combinaison avec d'autres mesures de protection des cultures, particulièrement l'application de pesticides chimiques. Cette observation vaut particulièrement dans le cas de cultures faisant appel à des pratiques de gestion où il est fait emploi de mesures de lutte antiparasitaire auxquelles l'AAM risque d'être vulnérable. Lorsque c'est le cas, il faut fournir des données obtenues au laboratoire et(ou) sur le terrain qui estiment la compatibilité de l'AAM.

À l'occasion, les pratiques agricoles ou des intrants chimiques peuvent nuire au rendement des PC. Ces pratiques, et toutes les pratiques de gestion des cultures susceptibles de nuire au rendement doivent être évaluées dans la mesure où elles influent sur la PC et sur le scénario de production.

Partie 10.3.2.2 Effets de la PC

Les déclarations relatives à l'intensification de moyens naturels de lutte biologique ou de lutte intégrée, ou relatives à la compatibilité avec ceux-ci, doivent être confirmées au moyen de résultats d'évaluations faites au laboratoire ou sur le terrain, selon le caractère de l'allégation, les caractéristiques de l'AAM et le profil d'emploi proposé.

Il est possible de présenter des résultats d'essais sur l'éventail des hôtes, conformément à la partie 10.2, *Évaluation du rendement* (voir à la section 5, partie 10.2) et sur les dangers pour des organismes non visés, conformément à la partie 9, *Écotoxicologie* (voir à la section 5, partie 9) afin de montrer la validité des déclarations relatives à la comparabilité et à l'intérêt potentiel du produit pour la lutte biologique naturelle et la lutte intégrée. Dans la mesure où ils s'appliqueraient à une allégation spécifique, il est recommandé que

les essais concernant le rendement sur le terrain comportent des observations relatives aux effets du traitement sur les moyens naturels de lutte biologique dans la culture ou le système de cultures étudiés.

Partie 10.4 Avantages sur le plan de la production de cultures ou de ressources

Il faut des renseignements objectifs dans les domaines suivants pour documenter la valeur potentielle d'un nouvelle PC en termes d'avantages sur le plan de la production de cultures ou de ressources et sur le plan de la gestion durable. Il revient au demandeur de fournir suffisamment de détails pour qu'on puisse tirer des conclusions sur les avantages réels ou potentiels de la nouvelle PC.

Les nouvelles PC peuvent apporter des avantages sur le plan de la production de cultures ou de ressources, ou encore contribuer à la mise en application de pratiques de gestion davantage écologiquement viables ou aussi contribuer diversement à l'atténuation des risques. Par exemple, les nouvelles PC pourraient :

i) compléter ou accentuer l'utilisation plus écologique des produits antiparasitaires présentement homologués par la réduction des doses ou des fréquences d'application figurant sur les étiquettes des produits antiparasitaires conventionnels;
ii) constituer un substitut efficace aux produits classiques à l'origine de préoccupations ou de problèmes importants comme la résistance des organismes nuisibles ou des questions de sécurité;
iii) constituer des approches inédites pour la lutte antiparasitaire dans des cas où les moyens conventionnels sont inexistants ou qu'ils sont inacceptables pour une raison ou pour une autre;
iv) réduire des populations d'organismes nuisibles à un niveau tel qu'il devient possible de promouvoir l'emploi à l'échelle commerciale de pratiques de gestion non interventionnistes et plus écologiques comme la rotation des cultures, l'emploi d'obstacles physiques, etc.;
v) inciter à adopter des pratiques de lutte antiparasitaire comme le dépistage ou le choix précis des produits antiparasitaires et du moment de leur application, en fonction de seuils d'intervention ou d'intérêt économique;
vi) servir de produits essentiels et à spectre restreint sur lesquels on s'appuierait pour mettre au point des stratégies de lutte antiparasitaire intégrée;
vii) accroître la sécurité du personnel et des personnes exposées accidentellement lorsqu'une exposition importante risque d'être inévitable; on pense ici à l'épiage du maïs, aux applications à l'intérieur et aux applications aériennes dans des secteurs résidentiels.

Partie 10.4.1 Profil de la PC

Dans cette partie, il faut présenter un sommaire des renseignements pertinents sur les avantages en termes de rendement.

Partie 10.4.2 Nature et dimension économique du problème de lutte contre l'organisme nuisible ou la maladie au Canada

Il faut donner un aperçu de la nature ou de la dimension économique du problème de lutte contre l'organisme nuisible ou la maladie au Canada. Le cas échéant, on peut aussi faire référence à la situation dans des régions américaines contiguës. Il faut présenter ces renseignements dans le contexte du profil d'emploi prévu et des répercussions prévues de l'emploi de la PC sur le problème.

À cause de leur gamme assez limitée d'organismes nuisibles leur servant d'hôtes, la plupart des PC seront des produits destinés à des créneaux précis ou à des usages limités. Il faut faire figurer dans l'analyse certaines indications sur l'usage projeté de la nouvelle PC; les éléments suivants doivent être examinés :

i) aire de répartition de l'organisme nuisible ou de la maladie;
ii) cycle évolutif de l'organisme nuisible ou cycle de la maladie au Canada;
iii) cultures (ressources) touchées;
iv) évaluations quantitatives et qualitatives des dommages causés par l'organisme nuisible ou la maladie, notamment de leur signification commerciale;
v) lieux de culture (de production des ressources);
vi) superficie en plantation (ressources);
vii) importance de l'activité de l'organisme nuisible ou de la maladie sur les plans de la santé publique, de l'environnement, de l'esthétique ou à titre de nuisance;
viii) considérations économiques, notamment la description du secteur commercial, la valeur de la culture (des ressources) et les possibles répercussions économiques d'une décision réglementaire favorable ou non. Lorsqu'il faut procéder à une analyse économique plus poussée, les demandeurs sont invités à consulter la directive d'homologation DIR93-17, intitulée *Évaluation des avantages économiques des pesticides*.

Partie 10.4.3 Pratiques et moyens en vigueur de protection des récoltes

C'est ici qu'il faut esquisser les caractéristiques des moyens actuellement employés pour lutter contre l'organisme nuisible ou la maladie, et décrire notamment leur statut sur le plan réglementaire, leur disponibilité au Canada et leur rendement ou d'autres avantages ou inconvénients qu'ils ont, face à la PC faisant l'objet d'une demande d'homologation.

Ces renseignements doivent être présentés au regard des caractéristiques uniques de la PC, sur le plan du rendement ou sur celui de la sécurité, susceptibles d'ajouter aux avantages ou d'atténuer les inconvénients associés aux moyens actuellement en usage, p. ex., l'atténuation de la résistance, l'amélioration de la sécurité des personnes et de la protection du milieu et la synergie avec les moyens de lutte conventionnels. Le cas échéant, il faut examiner les pratiques actuelles ou proposées de gestion des cultures (ressources) qui influent sur la valeur de la nouvelle PC, et on pense ici, p. ex., à la rotation des cultures, au semis direct et à la culture sans sol.

Partie 10.4.4 Contribution aux stratégies et pratiques de lutte antiparasitaire intégrée

Les PC peuvent avoir des caractéristiques, telles qu'un éventail réduit d'hôtes ou une persistance limitée dans le milieu, constituant des éléments essentiels de l'élaboration et de la mise en oeuvre de stratégies de LAI. Il faut décrire le rôle réel ou potentiel de la nouvelle PC sur le plan de la lutte intégrée, compte tenu de son profil, de son éventail d'hôtes et des données rapportées sur le rendement. Il faut examiner la situation actuelle des pratiques de lutte intégrée appliquées aux systèmes spécifiques de production de cultures ou de ressources et de quelle façon la nouvelle PC peut contribuer à l'élaboration ou à l'adoption de pratiques plus durables ou davantage intégrées. Le cas échéant, il faut étudier les difficultés de mise en oeuvre de tactiques intégrées.

Tant dans la perspective de l'atténuation de la résistance aux produits conventionnels ou actuels qu'en termes de potentiel d'acquisition d'une résistance des organismes nuisibles à l'AAM, le demandeur doit examiner le rôle de la nouvelle PC à titre d'élément essentiel de la LAI moderne. Il faut fournir des renseignements sur l'acquisition possible de la résistance. Et lorsque ce phénomène est un fait établi, [on pense notamment à la résistance aux produits à base de *Bacillus thuringiensis* (Bt)], le mode d'emploi doit comporter un avis relatif aux mesures à prendre pour atténuer l'acquisition de la résistance.

Lorsque des plantes résistantes, produisant une matière active protéinique étroitement apparentée à l'AAM, contribuent à gérer des cultures ou des organismes nuisibles visés, p. ex., les plantes porteuses de caractères du Bt, on doit esquisser des stratégies pour l'intégration de la PC et des plantes résistantes aux moyens de lutte.

Partie 11 Ne s'applique pas aux produits antiparasitaires microbiens.

Partie 12 Sommaires exhaustifs des données

Partie 12.5 Examens réalisés dans d'autres pays

Les examens faits dans d'autres pays doivent porter le code Partie 12.5x (numéro de CODO) et doivent être inclus à la fin de la partie pertinente. Par exemple, les examens de données toxicologiques effectués par l'EPA porteraient le numéro 12.5.4 et seraient ajoutés à la fin de l'information fournie à la partie 4, *Études de la santé humaine et de la sécurité.*

Partie 12.7 Sommaires exhaustifs (niveaux II et III des dossiers de l'OCDE)

Les demandes d'homologation d'un nouvel emploi important ou d'une nouvelle matière active de qualité technique devront très bientôt comprendre des sommaires exhaustifs des données. Le demandeur est invité à consulter l'ARLA au moment où il sera prêt à soumettre ses données à l'examen afin de déterminer l'applicabilité de cette exigence.

Pour plus de renseignements sur ces sommaires, se reporter aux directives d'homologation DIR96-05 et DIR 97-01, *Sommaires exhaustifs*. La présentation d'ensemble de ces résumés doit se modeler sur celle décrite dans les lignes directrices de la Commission européenne (CE), c.-à-d. être basées sur la présentation donnée au niveau II, annexe II et au niveau III, annexes II et III de la CE. *Le demandeur est vivement incité à consulter l'ARLA avant la préparation de ces sommaires exhaustifs*. Ces sommaires servent principalement à donner aux évaluateurs un portrait clair et complet des caractéristiques du produit à examiner, de ses avantages et des risques qui y sont associés. Le sommaire doit atteindre un niveau de détail suffisant pour qu'il soit apparent que le demandeur a procédé à une évaluation et à une interprétation poussées des données contenues dans chacune des études. Le demandeur doit communiquer les conclusions relatives à la sécurité et à d'éventuels problèmes liés au produit ou à la matière active auxquelles il parvient en se fondant sur ces renseignements.

Les sommaires exhaustifs doivent être présentés dans des relieurs à anneaux distincts et où il est clairement indiqué qu'ils contiennent des sommaires exhaustifs de données. L'étiquette doit être conforme aux exigences de la section 5, partie 4.2, *Infectivité et toxicité*, de la présente directive.

Liste des abréviations

AAM	agent antiparasitaire microbien
ADN	acide désoxyribonucléique
AQ	assurance de la qualité
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
BPL	bonnes pratiques de laboratoire
CE	Commission européenne
CE_{50}	concentration qui a un effet sur 50 % de la population
CIP	concentration inférieure de provocation
CL_{50}	concentration qui tue 50 % de la population
CL_{95}	concentration qui tue 95 % de la population
CLHP	Chromatographie liquide à haute performance
CMP	concentration maximale de provocation
CODO	code de données
CQ	contrôle de la qualité
DE_{50}	dose qui a un effet sur 50 % de la population
DL_{50}	dose qui tue 50 % de la population
DMA	dose maximale applicable
E_h	potentiel d'oxydation-réduction
ELISA	technique de titrage avec immuno-adsorbant lié à un enzyme
FS	fiche signalétique
GIR	gestion intégrée de la résistance
ICMFS	Commission internationale pour la définition des caractéristiques microbiologiques des aliments
IF	intermédiaire de fabrication
IP	intrapéritonéal
IV	intraveineux
LAD	*Loi sur les aliments et drogues*
LAI	Lutte antiparasitaire intégrée
LMR	limite maximale de résidus
LPA	*Loi sur les produits antiparasitaires*
MAQT	matière active de qualité technique
MGM	microorganisme génétiquement modifié
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
PC	préparation commerciale
PF	produit de fabrication
R	requis
RC	requis à titre conditionnel
SC	Santé Canada
SHE/SAV7	système de cellules primaires d'embryon de hamster de Syrie
TL_{50}	temps requis pour qu'il y ait 50 % de mortalité d'une population
DMA	dose maximale applicable
UE	Union européenne
EPA	Environmental Protection Agency

Annexe I Codes de données (CODO) pour les produits antiparasitaires microbiens

Code de données	Titre	Données requises	N° de réf. directives de l'EPA des É.-U.	Autres renseignements ou conditions
M0	**Index**			
M1	**Étiquette, profil du produit, profil d'emploi proposé et statut réglementaire international**			
M1.1	Étiquette		40CFR 152.50 40CFR 156	
M1.2	Profil du produit et profil d'emploi projeté		40CFR 158.740a 40CFR 152.50 40CFR 156	
M1.3	Statut réglementaire international de l'AAM et de la PC			
M2	**Caractérisation et analyse du produit**			
M2.1	Nom et adresse du demandeur		40CFR 152.50	
M2.2	Nom et adresse de l'usine de fabrication			
M2.3	Nom et adresse de l'usine de formulation (si différents de 2.2)			
M2.4	Nom commercial		885.11	
M2.5	Désignation scientifique (AAM)			
M2.6	État des brevets canadiens			
M2.7	Caractérisation des AAM			
M2.7.1	Origine, obtention et identification des AAM		885.11	
M2.7.2	Propriétés biologiques des AAM		885.11	
M2.7.3	Caractérisation des AAM issus de techniques de recombinaison de l'acide nucléique			
M2.7.3.1	Taxonomie et caractérisation des microorganismes hôtes et donneurs			
M2.7.3.2	Construction du microorganisme recombinant			
M2.7.3.3	Nature et expression du matériel génétique introduit ou modifié			
M2.7.3.4	Caractérisation phénotypique du microorganisme modifié			

Code de données	Titre	Données requises	N° de réf. directives de l'EPA des É.-U.	Autres renseignements ou conditions
M2.8	Méthodes de fabrication et assurance de qualité		885.1100 885.1200	
M2.9	Divulgation des constituants			
M2.9.1	Spécifications du produit		885.1500	
M2.9.2	Estimation de l'activité du produit et garantie		885.1500	
M2.9.3	Constituants indirects		885.1500	
M2.10	Données et méthodes d'analyse			
M2.10.1	Matière active /AAM		885.1300	
M2.10.2	Analyse des contaminants microbiens		885.1300	
M2.10.3	Dépistage d'autres constituants indirects		885.1300	
M2.11	Stabilité à l'entreposage		885.2400	
M2.12	Sommaire des propriétés physiques et chimiques		885.1600	
M2.13	Exigences concernant la caractérisation et l'analyse de nouvelles préparations commerciales d'AAM homologués			
M2.14	Autres études/données			
M4	**Études de la santé humaine et de la sécurité**			
M4.1	Sommaire			
M4.2	Infectivité et toxicité			
M4.2.1	Sommaire		885.3050	
M4.2.2	Infectivité et toxicité orales aiguës		885.3050	
M4.2.3	Infectivité et toxicité pulmonaires aiguës		885.3150	
M4.3	Infectivité aiguë (IV ou IP)			
M4.3.1	Sommaire			
M4.3.2	Infectivité intraveineuse (bactéries ou virale)		885.3200	
M4.3.3	Infectivité intrapéritonéale (champignons ou protozoaires)		885.3200	
M4.4	Toxicité cutanée aiguë		885.31	
M4.5	Irritation			

Code de données	Titre	Données requises	N° de réf. directives de l'EPA des É.-U.	Autres renseignements ou conditions
M4.5.1	Sommaire			
M4.5.2 M4.6	Étude de l'irritation cutanée Cas d'hypersensibilité		870.2500 885.3400	
M4.7	Culture tissulaire (agents viraux seulement)			
M4.8	Potentiel génotoxique			
M4.9	Autres études et données			
M5.0	**Évaluation de l'exposition**			
M7.0	**Études sur les résidus dans les aliments destinés aux humains et ceux destinés aux animaux**			
M8	**Devenir dans l'environnement**			
M8.1	Sommaire			
M8.2	Études au laboratoire			
M8.2.1	Essais sur les souches pures en culture			
M8.2.2	Essais en microcosme			
M8.3	Études en serre			
M8.4	Études sur le terrain		885.5200	
M8.5	Autres études et données		885.5300	
M9	**Écotoxicologie**			
Chaque étude doit être désignée par le numéro de code de données (CODO) approprié, suivi d'un suffixe en chiffres romains (I, II, III, IV) indiquant le niveau auquel appartiennent les données.				
M9.1	Sommaire			
M9.2	Oiseaux			Les caractéristiques particulières à chaque essai sont fonction du niveau. **Niveau I** : emploi de la concentration maximale de provocation **Niveau II** : emploi d'une concentration inférieure, au cas par cas, selon les résultats du niveau I **Niveau III** : Essais sur la toxicité (essais multiples) ou essais sur le cycle évolutif **Niveau IV** : études sur le terrain à petite échelle

Code de données	Titre	Données requises	N° de réf. directives de l'EPA des É.-U.	Autres renseignements ou conditions
M9.2.1	Toxicité par voie orale chez l'oiseau		885.4050	Se reporter à 9.2
M9.2.2	Toxicité par voie pulmonaire, inhalation ou injection chez l'oiseau		885.4100	Se reporter à 9.2
M9.3	Mammifères sauvages		885.4150	Se reporter à 9.2
M9.4	Poissons			
M9.4.1	Poissons d'eau douce		885.4200	Se reporter à 9.2
M9.4.2	Poissons marins ou d'estuaire		885.4280	Se reporter à 9.2
M9.5	Arthropodes			
M9.5.1	Arthropodes terrestres		885.4340	Se reporter à 9.2
M9.5.2	Arthropodes aquatiques		885.4240	Se reporter à 9.2
M9.6	Invertébrés autres que des arthropodes			Se reporter à 9.2
M9.7	Microorganismes			Se reporter à 9.2
M9.8	Plantes			
M9.8.1	Plantes terrestres		885.4300	Se reporter à 9.2
M9.8.2	Plantes aquatiques		885.4300	Se reporter à 9.2
M9.9	Autres études et données			
M10	**Valeur (notamment l'efficacité)**			
M10.1	Sommaire			
M10.2	Évaluation du rendement			
M10.2.1	Études au laboratoire ou en salle de culture			
M10.2.2	Études sur le terrain		810.1000	
M10.3	Effets du traitement			
M10.3.1	Phytotoxicité et phytopathogénicité			
M10.3.2	Compatibilité avec les pratiques de gestion et de protection des cultures			
M10.3.2.1	Effets sur le rendement de l'AAM			
M10.3.2.2	Effets de la PC			
M10.4	Avantages sur le plan de la production des cultures ou de ressources			
M10.4.1	Profil de la PC			

Code de données	Titre	Données requises	N° de réf. directives de l'EPA des É.-U.	Autres renseignements ou conditions
M10.4.2	Nature et dimension économique du problème de lutte contre l'organisme nuisible ou de la maladie au Canada			
M10.4.3 M10.4.4	Pratiques et moyens en vigueur de protection des récoltes Contribution aux stratégies et aux pratiques de lutte antiparasitaire intégrée			
M10.5	Autres études et données			
M12 Sommaires				
M12.5	Examens réalisés dans d'autres pays			Prière de coder comme suit : 12.5 (n° de CODO canadien) et ajouter à la fin de la partie applicable
M12.7	Sommaires exhaustifs		885.0001	

Annexe II Éléments d'une demande complète d'homologation, de modification d'une homologation ou de permis de recherche sur un produit antiparasitaire microbien

Certains des éléments apparaissant ci-après sont requis à titre conditionnel, selon l'objet de la demande. Pour plus de renseignements, se reporter au *Guide d'homologation des produits antiparasitaires en vertu de la Loi sur les produits antiparasitaires et de son règlement.*

Voici une liste des éléments requis :

a) **Lettre d'accompagnement :** esquissant l'objet de la demande et présentant une brève description de l'ensemble de renseignements présentés. Doivent y figurer le nom du produit, une courte description de son emploi projeté, une référence à des demandes apparentées et l'historique, le cas échéant. Cette lettre n'est pas l'endroit pour présenter des données. Une lettre d'accompagnement distincte doit être incluse avec chacune des demandes.

   La lettre d'accompagnement doit être remise avec l'enveloppe (se reporter à la section 4.2). Un exemplaire de la lettre doit être inclus dans le relieur contenant le sommaire. On ne doit pas introduire d'exemplaire de la lettre d'accompagnement dans les autres relieurs à anneaux des données.

b) **Formule de demande :** remplie, signée et datée

c) **Frais de service :** selon ce qui est indiqué sur la formule de demande, payables par chèque à l'ordre du receveur général du Canada

Voici une liste des éléments requis à titre conditionnel :

a) **Formule des spécifications du produit :** remplie, signée et datée

b) **Lettre(s) d'attestation :** de la source de la matière active

c) **Lettre(s) d'autorisation :** de citer des données présentées antérieurement par une autre entreprise

d) **Lettre(s) d'autorisation :** de l'agent de désignation, du fabricant de la formulation, du consultant, etc.

e) **Lettre(s) d'autorisation :** pour le partage des résultats d'examen des données avec d'autres pays

f) **Modèle provisoire d'étiquette :** présenté de la façon appropriée sur support électronique et sur support papier. Se reporter à la partie 5, partie 1.1 et à l'annexe IV.

g) **Index :** des données sur support électronique et sur support papier. Se reporter à l'annexe III.

h) **Études ou données scientifiques :** démontrant la sécurité et l'efficacité du produit à examiner ou de la modification

i) **Examens étrangers :** des études ou des données présentées, le cas échéant

j) **Sommaire exhaustif des données :** conformément aux lignes directrices de la Commission européenne. Se reporter aux directives d'homologation DIR96-05 et DIR97-01, *Sommaires exhaustifs*

k) **Demandes d'exemption :** pour se soustraire à l'obligation de produire et de présenter des études/données scientifiques précises. Ces demandes doivent figurer dans l'index et elles doivent être justifiées par des données de remplacement ou par une justification scientifique qui se substitue au CODO ou à l'étude

Annexe III Directives relatives à la création d'un index des données

Format électronique

Toutes les données et tous les renseignements fournis à l'appui de la demande, y compris les demandes d'exemption, les études de remplacement, les examens étrangers, les protocoles, les listes de vérification servant à l'examen préliminaire des études citées, et autres documents, doivent paraître sous la forme suivante dans l'index. Les noms des champs ne doivent pas paraître dans l'index. Se reporter aux exemples suivants :

Champ		Renseignements
Code de données (CODO)	-	CODO canadien correspondant (se reporter à l'annexe I).
Auteur(s)	-	Nom de famille, initiales
Date (an)	-	Année de rédaction du rapport par le laboratoire (pas l'année de présentation)
Titre	-	Titre complet, tel qu'il apparaît dans le rapport
Nom du laboratoire d'essais	-	S'il diffère du nom de l'entreprise
Numéro de rapport du laboratoire d'essais	-	Numéro attribué par ce laboratoire
Date complète	-	Jour, mois, année du rapport, lorsqu'ils paraissent dans le rapport
Nom de l'entreprise	-	De l'organisation qui présente les données/qui est propriétaire des données
Numéro de rapport de l'entreprise	-	Numéro attribué par l'entreprise
Numéro de volume (de la partie de données)	-	Numéro attribué au volume contenant les données dont il est question
Nombre de pages	-	Nombre total de pages que fait l'étude
Ville	-	Ville où est située l'organisation qui présente les données/qui est propriétaire des données
Pays	-	Pays où est située l'organisation qui présente les données/ qui est propriétaire des données
Publiée/non publiée	-	Indiquer ici si l'étude a paru ou non
Date de présentation	-	Jour, mois, année
Numéro MRID de l'EPA	-	Si disponible
Commentaires	-	Commentaires fournis par l'entreprise qui préciserait, p. ex, des références croisées ou s'il s'agit d'un examen étranger

Le demandeur doit fournir une disquette de 3,5 pouces; les renseignements relatifs à l'index sont sauvegardés dans un format WordPerfect valide ou dans le format de texte ASCII. Si le demandeur souhaite présenter l'index dans un environnement électronique différent, il lui appartient de confirmer qu'aucune partie du texte n'a été perdue ou que la présentation du document n'a pas changé à cause de la conversion. Pour la présentation, faire un retour forcé à la

fin de chaque rang et un double retour forcé entre les études. Respecter cette démarche pour toutes les études.

La disquette doit être identifiée de la façon suivante :

- Nom du demandeur
- Nom du produit
- Nom scientifique et désignation de la souche de l'AAM antiparasitaire
- Numéro et titre de la partie des données
- Date de présentation
- Format de la disquette, c.-à-d. WordPerfect ou ASCII

Valeurs par défaut :

Lorsqu'un renseignement relatif à une citation n'est pas disponible ou n'est pas clair, on peut l'indiquer en marquant S.O. Voici les exceptions :

- Lorsque les auteurs ne sont pas identifiés, inscrire « Anonyme »
- Lorsque le numéro du rapport est connu, mais pas l'identité des auteurs, il est possible de donner le nom du directeur de l'étude en référence.

Virus informatiques

Nota : Le demandeur doit fournir des disquettes dont il s'est assuré qu'elles ne sont pas contaminées par un virus. Les disquettes qui contiendraient un virus seront retournées au demandeur.

Exemples d'entrées dans l'index

4.3.5
Hartley, M. et W. Murray
(1994)
S-1234 Étude de la toxicité par voie cutanée de vingt et un jours chez le lapin (qualité technique)
Happy Labs., Royaume-Uni
Numéro de rapport 007
Date du rapport : 25 janvier 1994
Fabricant de pesticides 1
S.O.
S.O.
58 pages
Bilthoven
Pays-Bas
Non paru
26 mars 1994
S.O.
S.O.

4.6.4
Anonyme
(1985)
Études sur la sensibilité des yeux à 20 % de la CE
Centre de recherche Huntington
Numéro de rapport FMT6-85539
Date du rapport : 16 janvier 1985
Fabricant de pesticides 2
Rapport d'entreprise numéro 5
Volume 23
88 pages
S.O.
Angleterre
Non paru
12 avril 1994
S.O.
S.O.

Support papier

Le demandeur peut présenter un index abrégé sur support papier, pourvu que les renseignements suivants y figurent :

CODO
Auteur
Date (année)
Titre (souligné)
Coordonnées de l'étude (numéro de la partie, numéro de volume, numéro figurant sur l'onglet dans le volume)
Nombre total de pages de l'étude ou CODO
Date de présentation
Commentaires

Exemple :

4.3.5 Hartley, M. et W. Murray (1994), S-1234 Étude de la toxicité par voie cutanée de vingt-et-un jours chez le lapin (qualité technique), partie 4, vol. 1, onglet 4.3.5, 58 pages, 21 mars 1997.

Annexe IV Directives pour la composition d'un modèle d'étiquette

Voici les exigences de base pour une étiquette. Pour obtenir plus de détails sur la composition d'étiquettes accompagnant les produits, se reporter au *Guide d'homologation des produits antiparasitaires en vertu de la Loi et du Règlement sur les produits antiparasitaires* (Guide d'homologation)

Aire d'affichage principale

1. Nom du produit

- Doit être identique au nom figurant sur la demande d'homologation.
- Doit être spécifique au produit et donner une idée juste de sa forme physique et de son utilité.
- Ne doit pas être susceptible d'induire en erreur ou ne doit pas contenir d'adjectifs inacceptables ou scientifiquement injustifiables comme, p. ex., naturel, biologique.

2. Désignation de la catégorie

- Fondée sur l'emploi envisagé et sur les dangers possibles.
- Doit être identique à la désignation de la catégorie figurant sur la demande d'homologation.
- Ordinairement, une seule désignation de catégorie est acceptée par produit [il peut y avoir des exceptions avec les produits à usage combiné (commercial/pour la fabrication, commercial/à usage restreint, etc.)].
- Doit reprendre l'une des formulations suivantes :
  - (À USAGE) DOMESTIQUE
  - (À USAGE) COMMERCIAL (AGRICOLE, INDUSTRIEL OU INSTITUTIONNEL)
  - (À USAGE) RESTREINT
  - POUR LA FABRICATION

3. Symboles et mots avertisseurs (se reporter aux critères du Guide d'homologation)

- Ordinairement, ils ne sont pas requis dans le cas des produits microbiens; toutefois, s'ils sont requis conformément aux critères du *Guide d'homologation* relativement aux inscriptions et aux symboles avertisseurs qui doivent figurer sur l'étiquette du produit de la façon suivante : *POISON*, *INFLAMMABLE*, *RISQUE D'EXPLOSION* et *CORROSIF*.

4. Mention *LIRE L'ÉTIQUETTE AVANT L'EMPLOI*

- Si l'étiquetage du produit comporte une brochure ou un dépliant, il faut l'indiquer sur l'étiquette, c.-à-d. mentionner *LIRE L'ÉTIQUETTE ET LA BROCHURE AVANT D'UTILISER LE PRODUIT*.

5. Énoncé de la garantie

- La garantie figurant sur l'étiquette doit être identique à celle qui est inscrite sur la formule des spécifications du produit, et les deux inscriptions doivent mentionner la concentration des matières actives conformément à la partie 2.9.2 de la présente directive.

6. Numéro d'homologation

- Le numéro d'homologation figurant sur l'étiquette doit correspondre au numéro attribué.
- Ce numéro doit être mentionné de la façon suivante : NUMÉRO D'HOMOLOGATION XXXXX, LOI SUR LES PRODUITS ANTIPARASITAIRES ou, s'il s'agit de produits à usage domestique et que l'espace disponible constitue un facteur limitant, N° D'HOMOL. XXXXX, LOI P.A.

7. Contenu net

- Doit être exprimé en unités métriques. (Il peut aussi être exprimé en unités du système impérial, entre parenthèses, après la valeur en unités métriques).
- Produits liquides : le contenu net doit être exprimé en millilitres (mL) ou en litres (L); produits solides ou pressurisés : en grammes (g) ou en kilogrammes (kg).

8. Nom et adresse postale complète du titulaire de l'homologation

- Doivent correspondre à l'inscription faite à la case 6 de la formule de demande.
- Le nom et l'adresse de l'agent canadien doivent figurer sur l'étiquette si le titulaire de l'homologation habite à l'extérieur du Canada.
- Le numéro de téléphone du titulaire de l'homologation doit figurer sur l'étiquette des produits de qualité technique ou destinés à la fabrication.

Nota : Dans le cas des produits de la catégorie domestique en très petits contenants, les points 5, 6, 7 et 8 susmentionnés peuvent figurer dans l'aire d'affichage secondaire

Aire d'affichage secondaire

1. MODE D'EMPLOI

- Tous les renseignements pertinents sur les doses, le mode d'emploi et les restrictions d'utilisation doivent figurer dans l'aire d'affichage secondaire
- Dans le cas des produits de qualité technique ou pour la fabrication, la mention uniformisée pour le MODE D'EMPLOI se lit comme suit : *À n'utiliser que pour la fabrication d'un pesticide homologué en vertu de la Loi sur les produits*

antiparasitaires. Prendre connaissance du Bulletin technique pour des détails sur la formulation. (À noter qu'on peut substituer les mots insecticide, herbicide, fongicide biologique, etc., au mot pesticide.)

2. PRÉCAUTIONS

- L'énoncé doit faire état de tous les dangers importants inhérents à la manipulation, à l'entreposage, à la présentation ou à la distribution du produit. Il doit également indiquer les mesures permettant de les atténuer.
- Si l'utilisation du produit est susceptible de menacer la santé des personnes, ou d'exposer la faune ou l'environnement à tout danger grave, l'énoncé doit faire mention de ces dangers ainsi que des mesures permettant de les atténuer.
- L'énoncé devrait porter la mention GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

3 et 4. PREMIERS SOINS ET RENSEIGNEMENTS TOXICOLOGIQUES

- Il n'est ordinairement pas nécessaire de faire figurer ces renseignements sur les étiquettes de produits microbiens. Toutefois, un énoncé clair et concis de mesures pratiques de premiers soins devra figurer sur l'étiquette lorsque le produit est susceptible de présenter des dangers par suite d'un contact accidentel avec la peau ou les yeux, ou par ingestion ou inhalation.

5. ÉNONCÉ RELATIF À L'ENTREPOSAGE

- L'énoncé doit présenter les renseignements sur les conditions appropriées d'entreposage (p. ex., plage de température et éclairement), ainsi que tout autre renseignement pertinent contribuant à conserver au produit sa stabilité, son efficacité et sa sécurité.

6. ÉLIMINATION

a) Produits de la catégorie DOMESTIQUE :

Ne pas réutiliser le contenant. Éliminer le contenant avec les ordures ménagères.

b) Produits de la catégorie COMMERCIALE :

Liquides :

1. *Vider et rincer à fond le contenant; ajouter les rinçures au mélange à pulvériser dans le réservoir.*
2. *Vérifier si un nettoyage supplémentaire du contenant avant son élimination est exigé en vertu de la réglementation provinciale.*
3. *Rendre le contenant inutilisable.*
4. *Éliminer le contenant conformément à la réglementation provinciale.*

5. *Pour toute information concernant l'élimination des produits non utilisés ainsi que le nettoyage des déversements, s'adresser à l'agence de réglementation provinciale responsable ou au fabricant.*

Solides :

1. *Bien vider le contenu dans le dispositif d'application.*
2. *Rendre le contenant inutilisable.*
3. *Éliminer le contenant conformément à la réglementation provinciale.*
4. *Pour toute information concernant l'élimination des produits non utilisés ainsi que le nettoyage des déversements, s'adresser à l'agence de réglementation provinciale responsable ou au fabricant.*

c) Produits de la catégorie DE QUALITÉ TECHNIQUE ou POUR LA FABRICATION :

L'entreprise canadienne de préparation de ce produit de qualité technique doit éliminer la matière active non utilisée et le contenant conformément à la réglementation provinciale ou municipale. Pour toute autre information ainsi que pour le nettoyage des déversements, s'adresser à l'agence de réglementation provinciale responsable ou au fabricant.

7. AVIS À L'UTILISATEUR

- La mention AVIS À L'UTILISATEUR doit figurer sur les étiquettes des produits à usage COMMERCIAL, RESTREINT ou destinés à la FABRICATION, suivie de l'énoncé suivant :

Ce produit antiparasitaire doit être employé strictement selon le mode d'emploi qui figure sur la présente étiquette. L'emploi d'un tel produit dans des conditions dangereuses constitue une infraction à la Loi sur les produits antiparasitaires.

8. AVIS À L'ACHETEUR (avis optionnel)

- Si le titulaire d'homologation décide d'inscrire une réserve quant à la portée de la garantie sur l'étiquette, il doit se conformer à l'énoncé suivant :

La garantie accordée par le vendeur se limite aux conditions énoncées sur l'étiquette et, sous cette réserve, l'acheteur assume les risques corporels ou matériels découlant de l'utilisation ou de la manipulation du produit, et accepte celui-ci à cette condition.

MODÈLE D'ÉTIQUETTE

AIRE D'AFFICHAGE PRINCIPALE

LEP-BE-GONE
Insecticide biologique fluidifiable

À USAGE RESTREINT en foresterie

LIRE L'ÉTIQUETTE AVANT L'EMPLOI
GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS

GARANTIE : *Bacillus thuringiensis,* var. *kurstaki*, souche RL 99 : 10 000 unités internationales d'activité par mg (équivalant à 12 milliards d'unités internationales d'activité par litre)

NUMÉRO D'HOMOLOGATION : XXXXX *LOI SUR LES PRODUITS ANTIPARASITAIRES*

Symboles avertisseurs et mises en garde (selon le produit)

Contenu net : 1 litre

XYZ Biologicals inc
Adresse postale
Ville Province Code postal

N° de lot (si nécessaire)
Date de péremption (si nécessaire)

AIRE D'AFFICHAGE SECONDAIRE

AVIS À L'UTILISATEUR : Ce produit antiparasitaire doit être employé strictement selon le mode d'emploi qui figure sur la présente étiquette. L'emploi d'une tel produit dans des conditions dangereuses constitue une infraction à la *Loi sur les produits antiparasitaires.*

NATURE DE LA RESTRICTION : Ce produit doit être employé strictement selon le mode d'emploi autorisé. S'informer auprès des autorités provinciales pour vérifier si un permis d'utilisation est requis.

RESTRICTION : Pour utilisation contre les larves de la tordeuse des bourgeons de l'épinette dans les forêts.

MÉTHODE D'APPLICATION : Appliquer lorsque les larves se nourrissent. Ne pas mélanger avec d'autres produits. Vaporiser le feuillage à la dose de 1L/ha. Vaporiser uniformément sur tout le feuillage; les larves doivent consommer les dépôts de LEP-BE-GONE pour être atteintes. La grosseur recommandée des gouttelettes est de 100 µm.

PRÉCAUTIONS : GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS. Éviter tout contact avec la peau, les yeux et les vêtements. Se laver avec de l'eau et du savon après l'utilisation.

PREMIERS SOINS : En cas de contact avec la peau ou les yeux, laver abondamment à l'eau. Si l'irritation persiste, obtenir de l'aide médicale ou communiquer avec un centre antipoison.

ENTREPOSAGE : Conserver entre 0 °C et 15 °C. Ranger le contenant debout et le fermer de façon étanche lorsque le produit n'est pas utilisé. Après une période prolongée d'entreposage, agiter vigoureusement le produit ou le remuer pour obtenir une suspension uniforme.

ÉLIMINATION : Ne pas réutiliser le contenant. Se conformer aux directives provinciales concernant le nettoyage nécessaire avant l'élimination du contenant. Rendre le contenant inutilisable et le jeter conformément aux directives provinciales. Pour toute information concernant l'élimination du produit non utilisé et le nettoyage des déversements, communiquer avec l'agence de réglementation provinciale ou le fabricant.

Annexe V Nombre requis d'exemplaires à l'appui des demandes d'homologation de produits antiparasitaires microbiens

Partie	Données et Renseignements	Division Resp. De L'examen				Nombre D'exemplaires
		Dgdhi	Des	Dee	Dcpp	
0	Index[1,3]	1	1	1	1	4
1	Étiquette[1,2,3] Profils du produit et de son emploi[1,3] Sommaires[3] Fiches signalétiques[3]	1	1	1	1	4
2	Caractérisation et analyse du produit	1			1	2
4	Études de la santé humaine et de la sécurité	1	1			2
5	Évaluation de l'exposition	1	1			2
7	Études sur les résidus dans les aliments destinés aux humains et ceux destinés aux animaux	1	1			2
8	Devenir dans l'environnement	1		1		2
9	Écotoxicologie	1		1		2
10	Valeur	1			1	2
12	Sommaires exhaustifs	1	1	1	1	4

1 L'ARLA exige une copie électronique et des copies papier, dans le format stipulé dans ce document.

2 Deux exemplaires additionnels de l'étiquette (sur papier) sont requis. Ils doivent être remis dans l'enveloppe en même temps que la lettre d'accompagnement; c.-à-d. qu'il ne faut pas les placer dans les relieurs, mais plutôt avec les éléments de la demande autres que les données.

3 Ces éléments doivent être combinés dans le relieur des sommaires.

Acronymes :

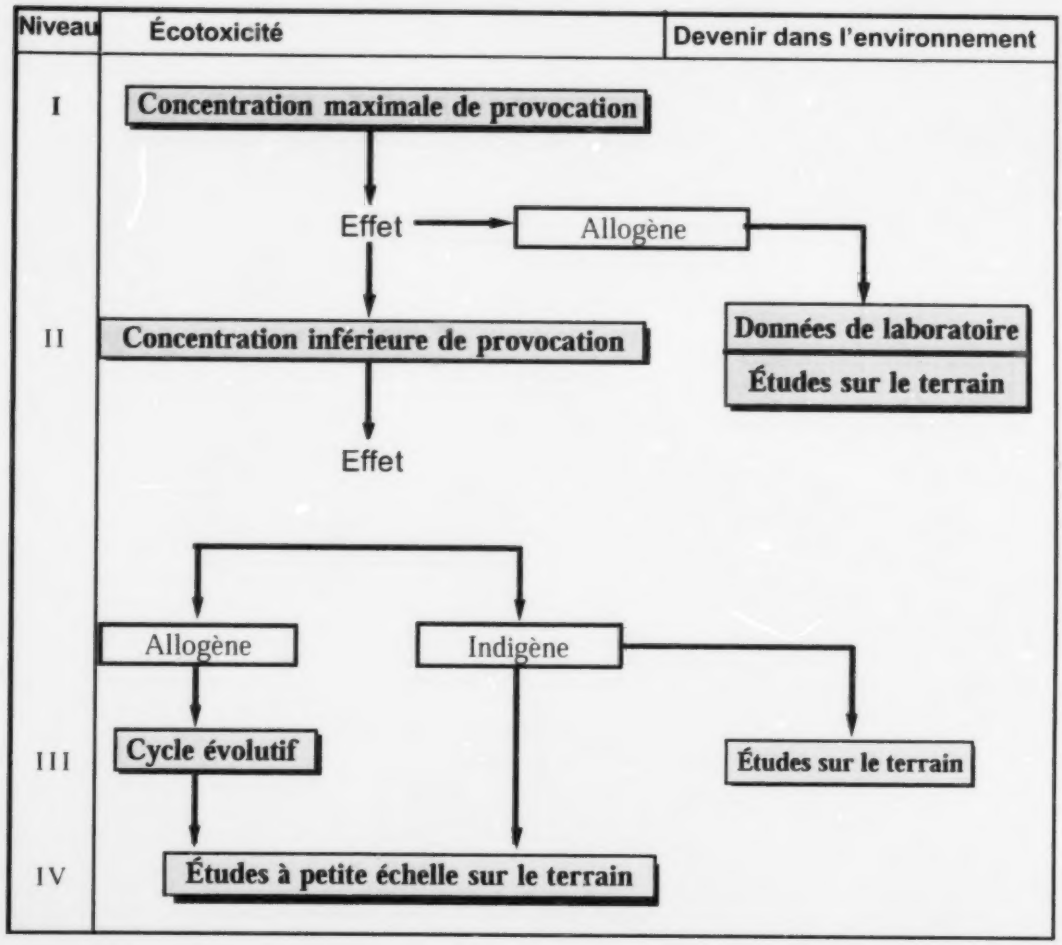
DCPP : Division de la coordination des produits et de la pérennité
DEE : Division de l'évaluation environnementale
DES : Division de l'évaluation sanitaire
DGDHI : Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information

Annexe VI Exigences en matière d'essais de santé humaine et de sécurité

Espèce animale	CODO	Données requises	Substance à l'essai
Partie 4 Études de la santé santé humaine et de la sécurité			
Sommaire	4.1	R	
Infectivité et toxicité	4.2		
Sommaire	4.2.1	R	
Orale aiguë : rat (de préférence)	4.2.2	R	MAQT
Pulmonaire aiguë : rat (de préférence)	4.2.3	R	MAQT
Infectivité aiguë IV ou IP	4.3		
Sommaire	4.3.1	R	
Voie intraveineuse (bactéries ou virus) : souris ou hamster sevrés depuis peu	4.3.2	R	AAM
Voie intrapéritonéale (champignons ou protozoaires) : rat ou souris	4.3.3	R	AAM
Toxicité cutanée aiguë : lapin	4.4	R	PC
Irritation	4.5		
Sommaire	4.5.1	R	
Étude de l'irritation cutanée : lapin	4.5.2	R	PC
Déclaration des cas d'hypersensibilité	4.6	R	AAM ou PC
Cultures tissulaires (agents viraux seulement)	4.7	R	AAM
Potentiel génotoxique (champignons ou actinomycètes)	4.8		AAM

Annexe VII Écozones des pesticides microbiens au Canada

Annexe VIII Niveaux pour la vérification de l'écotoxicologie et du devenir dans l'environnement



Annexe IX Exigences pour la vérification de l'écotoxicologie et du devenir dans l'environnement

Essai	CODO	Profil d'emploi				Substance testée	Type d'essai
		Terrestres	Aquatiques	Forestier Domestique à l'extérieur	Serres*		
Niveau I							
Oiseaux oral	9.2.1	R	R	R	RC	MAQT ou PC	CMP
Oiseaux pulmonaire inhalation ou injection	9.2.2	R	R	R	RC	MAQT ou PC	CMP
Mammifères sauvages	9.3	RC	RC	RC	RC	MAQT ou PC	CMP
Poissons - eau douce	9.4.1	R	R	R	RC	MAQT ou PC	CMP
Poissons -marins, d'estuaire	9.4.2	RC	RC	RC	RC	MAQT ou PC	CMP
Arthropodes - terrestres	9.5.1	R	R	R	RC	MAQT ou PC	CMP
Arthropodes - aquatiques	9.5.2	R	R	R	RC	MAQT ou PC	CMP
Invertébrés autres que des arthropodes - terrestres	9.6.1	R	R	R	RC	MAQT ou PC	CMP
Invertébrés autres que des arthropodes - aquatiques	9.6.2	R	R	R	RC	MAQT ou PC	CMP
Microorganismes	9.7	RC	RC	RC	RC	MAQT ou PC	CMP
Plantes - terrestres	9.8.1	R	R	R	RC	MAQT ou PC	CMP
Plantes - aquatiques	9.8.2	R	R	R	RC	MAQT ou PC	CMP
Niveau II							
Oiseaux oral	9.2.1	RC	RC	RC	RC	MAQT ou PC	CIP
Oiseaux pulmonaire inhalation ou injection	9.2.2	RC	RC	RC	RC	MAQT ou PC	CIP
Mammifères sauvages	9.3	RC	RC	RC	RC	MAQT ou PC	CIP
Poissons - eau douce	9.4.1	RC	RC	RC	RC	MAQT ou PC	CIP
Poissons -marins, d'estuaire	9.4.2	RC	RC	RC	RC	MAQT ou PC	CIP
Arthropodes - terrestres	9.5.1	RC	RC	RC	RC	MAQT ou PC	CIP
Arthropodes - aquatiques	9.5.2	RC	RC	RC	RC	MAQT ou PC	CIP
Invertébrés autres que des arthropodes - terrestres	9.6.1	RC	RC	RC	RC	MAQT ou PC	CIP
Invertébrés autres que des arthropodes - aquatiques	9.6.2	RC	RC	RC	RC	MAQT ou PC	CIP
Microorganismes	9.7	RC	RC	RC	RC	MAQT ou PC	CIP
Plantes - terrestres	9.8.1	RC	RC	RC	RC	MAQT ou PC	CIP
Plantes - aquatiques	9.8.2	RC	RC	RC	RC	MAQT ou PC	CIP

Essai	CODO	Profil d'emploi				Substance testée	Type d'essai
		Terrestres	Aquatiques	Forestier Domestique à l'extérieur	Serres*		
Devenir dans l'environnement - essais sur des souches pures en culture	8.2.1	RC	RC	RC	RC	AAM	S.O.
Devenir dans l'environnement - essais en microcosme	8.2.2	RC	RC	RC	RC	MAQT ou PC	CMP
Devenir dans l'environnement - études sur le terrain à petite ou à grande échelle	8.2.4	RC	RC	RC	RC	PC	DMA
Niveau III							
Essais à multiples doses sur la toxicité pour des organismes non visés	9.2.1 - 9.8.2	RC	RC	RC	RC	MAQT ou PC	Concentrations multiples
Essais sur le cycle évolutif d'organismes non visés	9.2.1 - 9.8.2	RC	RC	RC	RC	MAQT ou PC	CPE
Devenir dans l'environnement - études sur le terrain à petite ou à grande échelle	8.2.4	RC	RC	RC	RC	PC	DMA
Niveau IV							
Écotoxicologie - études à petite échelle sur le terrain	9.2.1- 9.8.2	RC	RC	RC	RC	PC	DMA

* Pour les emplois en serre, la nécessité de procéder à des essais dans le milieu dépend largement du type (c.-à-d. de la conception et de l'opération de la serre où la PC est appliquée) et du degré d'exposition environnementale (c.-à-d. du degré de confinement) prévus dans les conditions normales de fonctionnement de la serre. Il est recommandé de consulter l'ARLA, avant de procéder aux essais, pour déterminer quelles données sont exigées dans le cas de l'AAM étudié.

Annexe X Essais toxicologiques sur des organismes non visés

Niveau	Type D'essai	Forme D'agent Microbien	Organisme Non Visé À Tester
I	Concentration maximale de provocation	MAQT ou PC	1. Taxonomiquement apparenté 2. Infecté par l'AAM 3. À grand risque d'exposition 4. Physiologie similaire 5. Vulnérable à des pathogènes apparentés 6. Espèces représentatives de 7 grands groupes taxonomiques
II	Concentration inférieure de provocation	MAQT ou PC	Espèces touchées par les essais de toxicité du niveau I
III*	Détermination d'une CL_{50}, DL_{50}, ou CE_{50}, et essais sur le cycle évolutif	MAQT ou PC	Espèces touchées par les essais de toxicité du niveau II
IV	Études à petite échelle sur le terrain (écotoxicologie)	PC	Espèces touchées par les essais de toxicité du niveau II

* Les essais du niveau III ne sont pas exigés dans le cas des AAM indigènes.

Annexe XI Liste des taxons suggérés en vue du choix d'arthropodes non visés

Groupe	Eau Douce	Marin, D'estuaire	Terrestre
Arachnida	Araneae		Araneae Scorpionida
Acari			Eriophyidae Phytoseiidae Stigmaeidae Tetranychidae Tydeoidae
Crustacea	Cladocera Copepoda Decapoda Amphipoda	Anostraca Copepoda Cirripedia Mysidacea Amphipoda Decapoda	Isopoda
Insecta	Ephemeroptera Odonata Plecoptera Megaloptera Trichoptera Lepidoptera Coleoptera Diptera Hymenpotera		Collembola Thysanura Dictyoptera Isoptera Grylloptera Orthoptera Psocoptera Hemiptera Heteroptera Homoptera Thysanoptera Neuroptera Coleoptera Diptera Hymenoptera Lepidoptera

Annexe XII Liste des taxons suggérés en vue de la sélection d'espèces végétales non visées

Terrestres	Aquatiques
Apiaceae (Umbelliferae)	Lemnaceae
Asteraceae (Compositae)	Potomogetonaceae
Brassicaceae (Cruciferae)	Haloragaceae
Chenopodiaceae	Typhaceae
Cucurbitaceae	Cyperaceae
Fabaceae (Leguminosae)	Alismaceae
Liliaceae	
Malvaceae	
Poaceae (Gramineae)	
Polygonaceae	
Rosaceae	
Solanaceae	

Annexe XIII Liste des publications pertinentes

Législation habilitante
Loi et Règlement sur les produits antiparasitaires
Loi et Règlement sur les aliments et drogues

Documents accessoires d'orientation de l'ARLA
Guide d'homologation des produits antiparasitaires en vertu de la Loi sur les produits antiparasitaires et de son règlement (Guide d'homologation)

Projet de directive PRO93-05, *Lignes directrices pour les permis de recherche sur les antiparasitaires microbiens*

Directive d'homologation DIR93-07a, *Lignes directrices pour l'évaluation de l'efficacité des pesticides chimiques*

Directive d'homologation DIR93-07b, *Lignes directrices pour l'évaluation de l'efficacité des herbicides et des substances de croissance*

Directive d'homologation DIR93-17, *Évaluation des avantages économiques des pesticides*

Directive d'homologation DIR96-01, *Lignes directrices pour l'évaluation de l'efficacité des fongicides, des bactéricides et des nématocides*

Projet de directive PRO96-01, *Politique sur la gestion des demandes d'homologation*

Directive d'homologation DIR98-01, *Bonnes pratiques de laboratoire*

Directives d'homologation DIR96-05 et DIR97-01, *Sommaires exhaustifs*

Instructions et présentation d'une demande d'homologation complète pour les produits antiparasitaires (à paraître)

Autres publications d'intérêt :
Commission internationale pour la définition des caractéristiques microbiologiques des aliments (ICMSF). 1978. *Microorganisms in Foods, 1. Their Significance and Methods of Enumeration.* 2nd Edition. International Commission on Microbiological Specifications for Foods. University of Toronto Press, Toronto (ISBN 0-8020-2293-6).

Commission internationale pour la définition des caractéristiques microbiologiques des aliments(ICMSF). 1986. *Microorganisms in Foods, 2. Sampling for Microbiological Analysis. Principles and Specific Applications*, 2nd Edition. International Commission on Microbiological Specifications for Foods. University of Toronto Press, Toronto (ISBN 0-8020-5693-8).

Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques no A-404, Irritation/Corrosion dermique aiguë, 1993.

Lignes directrices en matière de biosécurité en laboratoire (2e édition, 1996, Santé Canada, Ottawa (Ontario) ISBN:0-662-24214-9).